

# **VALORACIÓN DEL PROPÉPTIDO NATRIURÉTICO CEREBRAL (PRO-BNP) COMO MARCADOR DE SOBRECARGA HEMODINÁMICA EN EL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE DEL RECIÉN NACIDO PREMATURO**

---

ALICIA MONTANER RAMÓN

25196578D

*Máster en Condicionantes genéticos, nutricionales y ambientales  
del crecimiento y el desarrollo  
Curso 2013/2014*



**DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA, RADIOLOGÍA Y MEDICINA FÍSICA  
UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**

## **TUTORES:**

**PILAR SAMPER VILLAGRASA. Profesora del Departamento de Pediatría**

**SEGUNDO RITE GRACIA. Profesor Asociado de Pediatría**



## **ÍNDICE**

RESUMEN.....	4
ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN.....	5
OBJETIVOS.....	14
MATERIAL Y MÉTODOS .....	15
RESULTADOS .....	17
- Descripción de la muestra .....	17
- Comparación del grupo de pacientes con ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo (DAP-HS) frente al grupo sin DAP-HS .....	27
- Análisis de la utilidad del proBNP como marcador de sobrecarga hemodinámica en el DAP .....	32
DISCUSIÓN .....	41
CONCLUSIONES.....	50
TABLA DE ABREVIATURAS EMPLEADAS.....	51
BIBLIOGRAFÍA.....	52

## **RESUMEN**

**OBJETIVO:** Analizar la utilidad del proBNP como marcador de sobrecarga hemodinámica en el ductus arterioso persistente (DAP) del recién nacido prematuro con edad gestacional <32 semanas y/o peso menor de 1500 gramos, su capacidad para diferenciar aquellos recién nacidos que van a precisar tratamiento médico y dentro de éstos, predecir el cierre ductal con tratamiento médico o la necesidad de cierre quirúrgico.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Estudio retrospectivo observacional, descriptivo y analítico, mediante revisión de historias clínicas de recién nacidos prematuros de menos de 32 semanas de edad gestacional y/o peso menor de 1500 gramos, en los que se había realizado estudio ecocardiográfico y extracción analítica de proBNP. Se analizó la muestra global y por subgrupos en función de la presencia de DAP hemodinámicamente significativo (DAP-HS) con el programa estadístico SPSS 21.0.

**RESULTADOS:** Muestra de 44 pacientes, de los cuales 65.9% presentaron DAP y el 54.5% DAP-HS. Todos los DAP-HS salvo uno recibieron tratamiento médico con ibuprofeno o paracetamol. El 25% precisaron cierre quirúrgico por fracaso de éste. Los pacientes con DAP presentaron valores mayores de proBNP ( $29341,93 \pm 39138,55$  pg/mL), así como aquellos con DAP-HS ( $34523,83 \pm 41245,81$  pg/mL). Los pacientes que precisaron cirugía también presentaron valores superiores de proBNP que aquellos que no la precisaron ( $28767,17 \pm 13825,81$ ). Los sujetos en que se cerró el DAP presentaron caídas en los valores de proBNP superiores que aquellos en que no se cerró ( $66,42 \pm 25,06\%$ ). Los pacientes que desarrollaron DBP, ECN y sepsis tardía también presentaban valores mayores en la primera extracción de proBNP.

**CONCLUSIONES:** Las concentraciones séricas de proBNP se relacionan bien con la presencia o ausencia de DAP y DAP-HS; y sus variaciones con la respuesta al tratamiento. Valores elevados de proBNP se relacionan con la necesidad de cierre quirúrgico del DAP, pero no tienen utilidad clínica para predecir la cirugía. Los valores aumentados también se relacionan con el desarrollo de sepsis tardía, DBP y con la gravedad de ésta, pero probablemente la implicación del ductus en su desarrollo es lo que hace que los niveles de pro-BNP estén elevados.

## **ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN**

### **DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE**

El ductus arterioso o conducto arterioso de Botalli (DA) es una estructura vascular fetal que comunica la arteria aorta con la arteria pulmonar, produciendo un cortocircuito entre la circulación pulmonar y sistémica en la vida fetal. El cierre del DA es un fenómeno funcional y anatómico, de forma que el cierre funcional se produce habitualmente entre 10 y 72 horas después del nacimiento, y el anatómico, 2 ó 3 semanas más tarde.

En la mayoría de los niños a término, se cierra en los primeros 3 días de vida; sin embargo, en los recién nacidos pretérmino (RNPT) con peso inferior a 1.500 g y síndrome de distrés respiratorio, la incidencia de ductus arterioso persistente (DAP) es elevada.

La persistencia del DA está relacionada con una mayor morbilidad en los niños prematuros, presentando mayor riesgo de hemorragia intraventricular (HIV), enterocolitis necrotizante (ECN) o displasia broncopulmonar (DBP).

### **INCIDENCIA**

La incidencia del DAP en los RNPT aumenta de forma inversamente proporcional a la edad gestacional y al peso al nacimiento (PRN).

Aproximadamente el 20% de los recién nacidos menores de 32 semanas de edad gestacional (SEG), presentan DAP; mientras que lo hacen más del 50% de los recién nacidos de extremado bajo peso (<1000 gramos) <sup>1,2</sup>.

### **FISIOPATOLOGÍA**

#### **Mecanismos de cierre ductal**

El cierre del DA después del nacimiento, se ve favorecido por el aumento de oxígeno, del calcio intracelular y de la endotelina-1.

En la mayoría de los recién nacidos a término (RNT) se produce una contracción de las fibras musculares de la capa media, produciendo un descenso del flujo sanguíneo luminal e isquemia de la pared interna, dando lugar al cierre definitivo del DA<sup>3</sup>.

En los RNPT, comparados con los RNT, existe una disminución del número de fibras musculares y del tono intrínseco de la pared ductal, así como un escaso tejido subendotelial, lo que facilitaría el fracaso del cierre del DA. Además, en los RNPT existe un aumento de la concentración de prostaglandinas vasodilatadoras como la prostaglandina E2 (PGE2) e I2 (PGI2) y de la sensibilidad de la pared ductal a éstas<sup>4</sup>. También el incremento de la producción de óxido nítrico en el tejido ductal favorece el fracaso del cierre del DAP<sup>5</sup>.

Otros factores que afectan al aumento de la incidencia del DAP son la diabetes materna, la hemorragia preparto y el embarazo múltiple, mientras que la administración de corticoides prenatales disminuye su incidencia<sup>6</sup>. La infección e inflamación se han relacionado con el DAP debido al aumento de prostaglandinas circulantes que condicionan una posible reapertura del DA y una escasa respuesta al tratamiento con inhibidores de la ciclooxigenasa.

### **Repercusión hemodinámica**

En el periodo fetal, la elevada resistencia vascular pulmonar permite un shunt pulmonar- sistémico<sup>7</sup>.

En el periodo posnatal, tras descender las resistencias vasculares pulmonares, la persistencia del DA conduce a un incremento del flujo sanguíneo desde la aorta a la arteria pulmonar<sup>8</sup>. Este cortocircuito de sangre izquierda-derecha supone un incremento del flujo sanguíneo pulmonar y un secuestro de sangre a la circulación sistémica<sup>9</sup>.

Se considera que el DAP es hemodinámicamente significativo (DAP-HS) cuando se demuestra en el ecocardiograma Doppler que existe un cortocircuito de izquierda a derecha importante a través de éste. Puede no ser sintomático, por lo que los signos clínicos no son de gran valor para diagnosticar un DAP de forma precoz, ya que cuando se presentan, ya puede haber producido daño sistémico y la aparición de la clínica puede retrasarse una media de 2 días respecto al diagnóstico por ecografía<sup>10</sup>.

La evolución natural de un DAP-HS, si no se produce su cierre o si éste se retrasa, es hacia una mayor morbilidad.

A nivel pulmonar, el DAP incrementa el flujo sanguíneo, favorece el edema pulmonar y reduce la compliance, disminuyendo el volumen pulmonar y la capacidad funcional residual<sup>8,9</sup>.

Así, el tiempo de ventilación mecánica se prolonga, y aumentan las necesidades de oxígeno, incrementándose el riesgo de presentar enfermedad pulmonar crónica o DBP<sup>11-13</sup>.

El descenso del gasto cardiaco secundario al cortocircuito de izquierda a derecha lleva consigo una disminución del flujo sanguíneo renal y esplácnico, con un aumento de la incidencia de insuficiencia renal (IR) y ECN<sup>14</sup>.

A nivel cerebral, el DAP altera el flujo sanguíneo diastólico favoreciendo la aparición de HIV<sup>15,16</sup>.

## **CLÍNICA**

La aparición de los síntomas clínicos depende de la magnitud del cortocircuito izquierda-derecha a través del DAP y de la capacidad del recién nacido para manejar la sobrecarga de volumen producida, que suele ser menor cuanto más inmaduro sea.

Los RNPT con DAP-HS suelen desarrollar los signos clínicos durante los 2-3 primeros días de vida, cuando mejora la enfermedad pulmonar, pero pueden desarrollarse más precozmente en prematuros tratados con surfactante, debido a la reducción de la resistencia pulmonar que dicho tratamiento conlleva<sup>17,18</sup>.

Así pues, el DAP puede ser asintomático inicialmente o puede producir signos clínicos como<sup>10,19,20</sup>:

- Soplo sistólico o continuo (en maquinaria) en borde esternal izquierdo
- Taquicardia
- Latido precordial hiperdinámico
- Pulsos saltones
- Cardiomegalia
- Hipotensión diastólica
- Aumento de la presión diferencial (presión del pulso > 25-30 mmHg)
- Caída de la presión arterial media

- Síntomas no cardiovasculares como empeoramiento del estado respiratorio con aumento de las necesidades ventilatorias, taquipnea, apnea, retención de CO<sub>2</sub> o acidosis metabólica
- Aumento de incidencia de complicaciones propias de la prematuridad:
  - Edema pulmonar
  - DBP
  - ECN
  - Fallo cardíaco
  - HIV
  - IR con oligoanuria
  - Aumento de la estancia hospitalaria

## **DIAGNÓSTICO**

El diagnóstico del DAP se sospecha por la clínica y debe confirmarse con una ecocardiografía.

Debido al retraso en la aparición de síntomas clínicos, en el RNPT de muy bajo peso no debe esperarse a la aparición de éstos, sino que debe realizarse sistemáticamente despistaje del DAP mediante ecocardiografía a las 48-72 horas de vida<sup>21-23</sup>.

Hasta el momento, los criterios empleados para considerar un DAP-HS son la situación respiratoria con o sin necesidad de soporte ventilatorio, la hipotensión arterial con descenso más significativo de la tensión arterial diastólica así como los hallazgos por ecocardiografía Doppler sugestivos de repercusión hemodinámica, pero no existe por ahora un marcador bioquímico fiable que nos permita diferenciar si hay afectación hemodinámica o no.

### **Signos ecocardiográficos de DAP-HS**

- Cortocircuito izquierda-derecha por Doppler
- Gasto ventricular derecho disminuido en las primeras 24 h
- Signos de magnitud importante:
  - Flujo continuo a través de DAP
  - Flujo retrógrado holosistólico en la aorta descendente



- Distensión de la aurícula izquierda (índice aurícula izquierda/aorta > 1,3)
- Relación tamaño DA/diámetro aorta descendente > 0,5
- Diámetro del DA > 1,5-2,0 mm:
  - > 1,5 mm: Qp/Qs > 1,5
  - > 2,0 mm: Qp/Qs > 2

## **TRATAMIENTO**

### **Indicaciones**

Cuando es un DAP-HS, habitualmente debe tratarse para evitar las complicaciones, que aumentan la morbilidad y son potencialmente letales<sup>23</sup>.

El tratamiento precoz va dirigido al DAP presintomático o que comienza a ser sintomático. Varios ensayos clínicos han demostrado que tratar el DAP antes del tercer día de vida (diagnosticado por ecocardiografía Doppler) da como resultado menor persistencia del DA y menos necesidad de cirugía para su cierre, pero no se han visto diferencias en la incidencia de DBP y ECN<sup>24</sup>.

Por otro lado, el riesgo de persistencia del DA en los niños tratados de forma tardía se ha visto incrementado en los recién nacidos con más baja edad gestacional, con mayor diámetro ductal y en los casos de DAP-HS. Por lo tanto, desde el punto de vista práctico, se valora el tratamiento precoz (primeras 24-72 h) en RNPT con DAP-HS, teniendo en cuenta los riesgos añadidos de la medicación empleada.

### **Fármacos**

El ibuprofeno es tan efectivo como la indometacina para el cierre del DA pero teóricamente, a diferencia de la indometacina, no reduce el flujo sanguíneo cerebral, renal o intestinal. Sin embargo, en diferentes estudios se ha comprobado que no existen diferencias de morbilidad (HIV, leucomalacia periventricular, ECN, retinopatía del prematuro (ROP), sangrado gastrointestinal) entre los dos grupos. La única diferencia estadísticamente significativa que se ha encontrado es que el grupo tratado con ibuprofeno presenta menos oliguria<sup>25-27</sup>.

Por otro lado, se han registrado casos de hipertensión pulmonar grave tras la administración profiláctica con ibuprofeno en RNPT. Por lo tanto, en base a los

datos clínicos disponibles en el momento actual, el ibuprofeno no ofrece ventajas sobre la indometacina, por lo que se puede utilizar cualquiera de los dos fármacos. Recientemente, se ha estudiado que el paracetamol, que también produce inhibición de la actividad prostaglandina-sintetasa, podría ser otra alternativa válida para el tratamiento médico del DAP en los casos en que existe contraindicación para el tratamiento con indometacina e ibuprofeno, y en efecto, en varios trabajos se ha visto que podría tener una eficacia similar, aunque se necesitan estudios más amplios y con mayor tamaño muestral para poder validar esta hipótesis<sup>28</sup>.

### **Contraindicaciones del tratamiento médico frente al DAP**

- IR: oliguria < 0,5 mL/kg/h o creatinina > 1,8 mg/dL (en este caso, sería de elección el ibuprofeno por no presentar efectos renales)
- Plaquetopenia < 60.000 (valorar transfusión)
- Hemorragia activa o HIV
- ECN

### **Cierre quirúrgico**

El cierre quirúrgico del DAP-HS se realiza en el RNPT hasta en el 20% de los casos<sup>29,30</sup>. Varios estudios demuestran que el grupo tratado con ligadura quirúrgica después del tratamiento médico presenta mayor necesidad de ventilación prolongada, mayores concentraciones de oxígeno y mayor incidencia de DBP, así como ROP grave y problemas neurosensoriales. De ahí que el cierre quirúrgico se reserve para aquellos pacientes en los que existe contraindicación para el tratamiento farmacológico y para los que no se ha producido el cierre del DAP tras la administración de 2 ciclos de tratamiento, aunque en casos puntuales podría considerarse la administración de un tercer ciclo.

## **PRO-BNP Y DAP**

Recientemente, se han publicado varios estudios que proponen al propéptido natriurético cerebral NT-terminal (proBNP) como marcador bioquímico del DAP-HS. Se ha visto que el proBNP presenta utilidad para diferenciar aquellos DAP que suponen afectación hemodinámica y que van a requerir tratamiento cuando este marcador se extrae en los primeros días de vida<sup>31,32</sup>, sin embargo no está claro que las variaciones en sus niveles, si se extrae seriadamente, sean útiles para predecir si se va a producir su cierre con el tratamiento<sup>33,34</sup>.

### **ProBNP**

Los péptidos natriuréticos son una familia de péptidos estructuralmente similares pero no relacionados genéticamente, que juegan un papel importante en la regulación de la homeostasis renal, cardiovascular y endocrina<sup>35</sup>.

El BNP (brain natriuretic peptide) está codificado por un gen formado por 3 exones y 2 intrones en el cromosoma 1 y la hormona biológicamente activa presenta 32 aminoácidos.

La prohormona es secretada en las cavidades cardiacas y es dividida en un fragmento N-terminal inactivo (NT-proBNP) y en el fragmento C-terminal de 32aa, que es la hormona activa.

El BNP es producido en las aurículas y ventrículos cardiacos y el principal estímulo para su síntesis es el estiramiento de la pared miocárdica.

### **Principales acciones del BNP**

- Disminución de resistencias periféricas y presión arterial
- Aumenta la permeabilidad del lecho capilar
  - Aumenta presión en lecho capilar
  - Disminuye la precarga (por extravasación de líquido intravascular)
- Efecto inhibitorio sobre sistema renina-angiotensina-aldosterona, efecto diurético y natriurético
  - Disminuye volumen de líquido extracelular
  - Disminuye la precarga
  - Disminuye presión arterial

- Efecto inotrópico negativo
- Efecto lusotrópico (mejora llenado de ventrículo izquierdo (VI))
- Inhibe la proliferación de fibroblastos miocárdicos (antifibrótico)
- Antagonista del Sistema nervioso simpático

### **BNP e insuficiencia cardiaca congestiva**

Las concentraciones de BNP y NT-proBNP en sangre se relacionan adecuadamente con el grado de disfunción del ventrículo izquierdo, la severidad de los síntomas y las presiones de llenado de las cavidades cardiacas en el contexto de insuficiencia cardiaca<sup>36</sup>.

Tanto la disfunción sistólica como diastólica sintomáticas, pueden aumentar los niveles de ambos péptidos; sin embargo, también pueden elevarse en la disfunción ventricular asintomática o con sintomatología leve, informando de dicha disfunción que clínicamente no se manifiesta.

El estiramiento del miocardio auricular y ventricular secundario a la sobrecarga de volumen, es un potente estímulo para la expresión de los genes que codifican los péptidos ANP y BNP. También actúa como estímulo el aumento de masa muscular asociado a la hipertrofia ventricular.

La disfunción renal, a menudo asociada a disfunción miocárdica, va a disminuir el aclaramiento de los péptidos natriuréticos, y por tanto puede aumentar sus niveles plasmáticos.

Los péptidos natriuréticos van a ejercer efectos beneficiosos en la insuficiencia cardiaca, ya que presentan efectos natriurético, diurético y vasodilatador disminuyendo tanto la precarga como la postcarga. Además los efectos inhibitorios sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona y el sistema nervioso simpático van a actuar sinérgicamente con los efectos hemodinámicos y renales.

## JUSTIFICACIÓN

El DAP es una patología muy prevalente en el RNPT, especialmente en aquellos con peso menor de 1500 gramos al nacimiento, donde se ha comprobado que el cierre espontáneo del mismo en los primeros días de vida es significativamente menor que en el RNT.

El DAP puede ser causa de dificultad respiratoria, inestabilidad hemodinámica y afectación de otros órganos (HIV, IR, ECN...) como consecuencia de la disminución del flujo sanguíneo sistémico. No todo DAP presenta repercusión hemodinámica, de manera que la identificación de signos sugestivos de dicha repercusión es clave a la hora de decidir una intervención terapéutica.

En la actualidad, la situación respiratoria con o sin necesidad de soporte ventilatorio, la hipotensión arterial con descenso más significativo de la tensión arterial diastólica así como los hallazgos ecocardiográficos sugestivos de repercusión hemodinámica, son los criterios más utilizados para establecer la indicación del tratamiento médico del DAP con indometacina o ibuprofeno, y más recientemente con paracetamol en aquellos que presentan contraindicación para el empleo de los otros 2 fármacos.

Sin embargo, hasta la fecha no existen marcadores bioquímicos fiables que apoyen la existencia de repercusión hemodinámica producida por el DAP, y que permitan valorarla en ausencia de estudio ecocardiográfico. En trabajos recientes se ha propuesto que el proBNP podría actuar como marcador bioquímico de afectación hemodinámica del DAP, pero son necesarios más estudios para evaluar su utilidad clínica en esta patología.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Analizar la utilidad del proBNP como marcador de sobrecarga hemodinámica en el DAP del recién nacido prematuro con edad gestacional <32 semanas y/o peso menor de 1500 gramos y valorar su capacidad para diferenciar aquellos recién nacidos que van a precisar tratamiento médico y dentro de éstos predecir el cierre ductal con tratamiento médico o la necesidad de cierre quirúrgico.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Analizar los factores de riesgo periparto relacionados con el DAP.
- Analizar si existe relación entre la presencia de DAP con o sin afectación hemodinámica y los niveles de proBNP.
- Determinar la influencia del DAP y los niveles de proBNP en la evolución respiratoria, infecciosa y neurosensorial del recién nacido prematuro.
- Comparar estos resultados con los publicados en la bibliografía

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **POBLACIÓN Y DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se ha realizado un estudio retrospectivo observacional, descriptivo y analítico mediante revisión de historias clínicas de RNPT de menos de 1500g de peso al nacimiento o menos de 32 SEG, ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) del Hospital Infantil Miguel Servet entre el 1 de junio de 2013 y el 31 de julio de 2014.

#### Criterios de inclusión:

- Recién nacidos con EG < 32 semanas y/o PRN < 1500g.

#### Criterios de exclusión:

- RNPT a los que no se haya realizado estudio ecocardiográfico o extracción analítica de proBNP.
- Pacientes con patología cardíaca importante, que genere sobrecarga circulatoria (salvo DAP). No se ha considerado excluyente la presencia de comunicación interventricular menor a 3mm, foramen oval permeable o estenosis valvulares aórtica o pulmonar ligeras con gradiente máximo menor a 30mmHg.
- Pacientes con sepsis clínica en el momento del estudio cardiológico y analítico.

#### Protocolo de actuación

Se realiza estudio ecocardiográfico dentro de los primeros 5 días de vida (habitualmente a las 48-72 horas de vida) a todos los recién nacidos con menos de 28 semanas de edad gestacional y a aquellos que con mayor edad gestacional presentan sospecha clínica de DAP. Asimismo, se realiza extracción analítica en la primera semana de vida (con menos de 24 horas de diferencia respecto a la ecocardiografía) con hemograma, iones, creatinina y proBNP, realizándose controles evolutivos de dicho marcador si en la primera ecocardiografía presentan DAP-HS, susceptible de recibir tratamiento médico.

## **VARIABLES RECOGIDAS**

Para la obtención de los datos se ha realizado una revisión de las historias clínicas de los pacientes, elaborando una base de datos, en la que se han recogido: tipo de embarazo (único o gemelar), sexo, motivo del parto, administración de corticoides prenatales, fecha de nacimiento, edad gestacional, peso, longitud y perímetro craneal al nacimiento, test de Apgar, reanimación en la sala de partos, administración de surfactante endotraqueal, presencia de DAP, soporte respiratorio, desarrollo de DBP, ECN, HIV, IR, sepsis tardía o ROP, electroencefalograma (EEG) y potenciales evocados auditivos (PEAT) al alta, necesidad de drogas vasoactivas, éxitus y valores seriados de ProBNP (en pg/mL).

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Para la realización de la base de datos, los gráficos y el estudio descriptivo y analítico se empleó el programa SPSS Statistics versión 21.0 para Mac.

Se realizó un estudio descriptivo inicial para conocer frecuencias, medidas de tendencia central y medidas de dispersión.

Para el estudio analítico se emplearon diferentes test estadísticos, en función de la naturaleza de las variables:

- Test de Kolmogorov-Smirnov y Saphiro-Wilk para análisis de normalidad de las variables cuantitativas.
- Test de la U de Mann Whitney para comparar variables cualitativas dicotómicas con cuantitativas que no cumplieran criterios de distribución normal.
- Test de Kruskal-Wallis para comparar variables cualitativa no dicotómicas con cuantitativas que no cumplieran criterios de distribución normal.
- Test de Wilcoxon para variables apareadas cuantitativas pre y post tratamiento que no cumplieran criterios de distribución normal.



## RESULTADOS

### 1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

Se recogieron y revisaron las historias clínicas de un total de 92 pacientes que cumplían criterios de inclusión, de los cuales se excluyeron 48: 2 de ellos por presentar patología importante y el resto por carecer de estudio ecocardiográfico y/o extracción analítica de proBNP. De los 2 pacientes excluidos por patología importante, uno de ellos presentó una estenosis valvular pulmonar crítica que precisó valvuloplastia percutánea pulmonar y colocación de stent en el DA; mientras que el otro fue un recién nacido de 31+5 SEG, segundo gemelo de un feto muerto, nacido por cesárea por registro patológico, que precisó maniobras de RCP avanzada al nacimiento con intubación, masaje cardíaco y administración de varias dosis de adrenalina, durante 15 minutos, con Apgar 0/0/6 e hipoxia grave.

#### 1.1. Tipo de embarazo

La muestra final del estudio fue de 44 pacientes, de los cuales 26 fueron fruto de una gestación única (59,10%) y 18 de gestación gemelar (40,9%).

Embarazo	Frecuencia	Porcentaje
Gemelar	18	40,9%
Único	26	59,1%
Total	44	100,0%

Tabla 1. Tipo de embarazo

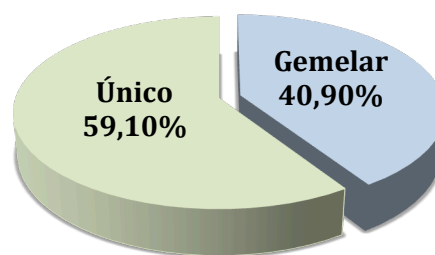


Gráfico 1. Tipo de embarazo

#### 1.2. Sexo del recién nacido

De los 44 recién nacidos, el 72,70% fueron varones (32 pacientes), mientras que el 27,30% fueron mujeres (12 pacientes).

	Frecuencia	Porcentaje
Hombre	32	72,7%
Mujer	12	27,3%
Total	44	100,0%

Tabla 2. Sexo del recién nacido

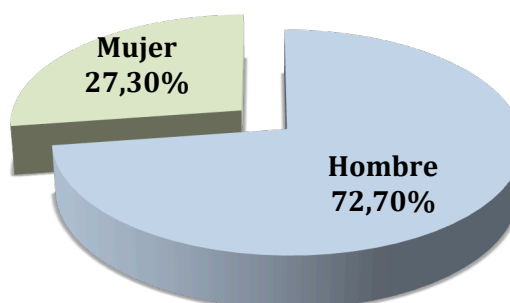


Gráfico 2. Sexo del recién nacido

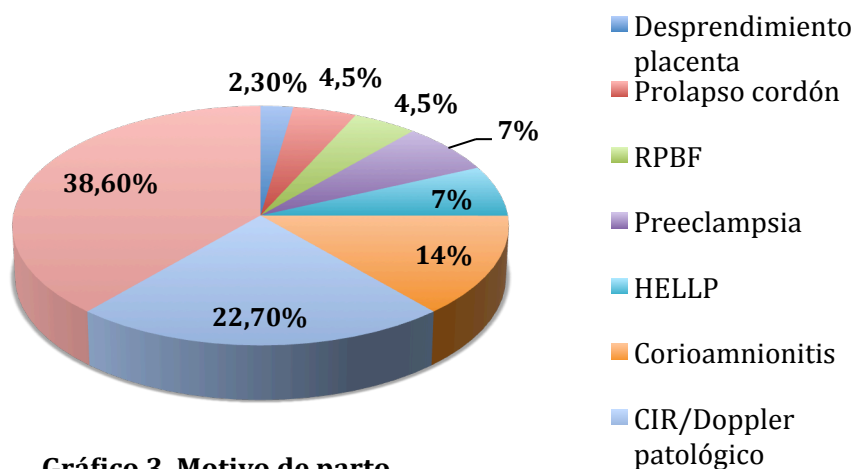
### 1.3. Motivo del parto

Los motivos más frecuentes por los cuales se precipitó el parto con prematuridad fueron un inicio de dinámica y/o rotura prematura de bolsa (38,6%) o la presencia de un feto con crecimiento intrauterino restringido (CIR) y/o registro Doppler patológico (22,7%), seguidos de sospecha de corioamnionitis materna (13,6%).

Motivo del parto	Frecuencia	Porcentaje
Dinámica de parto y/o rotura prematura bolsa	17	38,6%
Crecimiento intrauterino restringido y/o Doppler patológico	10	22,7%
Corioamnionitis	6	13,6%
Preeclampsia materna	3	6,8%
Síndrome de HELLP materno	3	6,8%
Prolapso de cordón	2	4,5%
Riesgo de pérdida de bienestar fetal	2	4,5%
Desprendimiento de placenta	1	2,3%

HELLP: hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count

**Tabla 3. Motivo del parto**



### 1.4. Corticoides prenatales

La administración de corticoides prenatales se realizó en el 81,9% de los recién nacidos (36 pacientes), siendo completa (2 dosis) en 31 de ellos (70,5% del total).

Nº dosis corticoides prenatales	Frecuencia	%
0	8	18,2
1	5	11,4
2	31	70,5

**Tabla 4. Administración de corticoides prenatales**

### 1.5. Características relativas al nacimiento

Si analizamos las características relativas al nacimiento (Tabla 5), observamos que la edad gestacional media de la muestra global fue de  $27,96 \pm 1,87$  SEG. El PRN medio fue de  $939,61 \pm 243,27$  gramos ( $-0,68 \pm 1,22$  SDS), la longitud media (LRN)  $36,51 \pm 3,28$  y el perímetro craneal (PCRN)  $26,01 \pm 2,37$ . El test de Apgar medio al primer minuto de vida fue de  $4,95 \pm 2,24$  y a los 5 minutos de vida  $7,16 \pm 1,89$ .

	N	Media	Mediana	Desv. típ	Rango	Mín.	Máx.
SEG	44	27,96	28,00	1,875	9,57	24,43	34,00
PRN	43	939,61	920,00	243,274	1180	520	1700
PRN (SDS)	43	-0,68	-0,47	1,22366	4,89	-3,08	1,81
LRN	30	36,51	36,75	3,28	13,0	30,0	43,0
PCRN	31	26,01	26,00	2,3735	10,5	21,0	31,5
Apgar 1m	42	4,95	5,00	2,241	8	1	9
Apgar 5m	43	7,16	8,00	1,889	8	2	10

SEG: semanas de edad gestacional; PRN: Peso de recién nacido; LRN: longitud de recién nacido; PCRN: perímetro craneal de recién nacido

**Tabla 5. Datos relativos al nacimiento**

### 1.6. Reanimación en sala de partos

De los 44 pacientes incluidos en el estudio, 34 (77,3%) precisaron reanimación al nacimiento, necesitando intubación orotraqueal 29 pacientes (65,9%). Requirieron masaje cardíaco 7 recién nacidos (15,9%), de los cuales 3 precisaron también administración de adrenalina intratraqueal (6,8%). 5 pacientes fueron estabilizados inicialmente con ventilación con presión positiva intermitente (IPPV) o con presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) y pudieron ser trasladados a UCIN con CPAP sin necesidad de intubación. Los otros 10 pacientes (22,7%), no precisaron ningún tipo de reanimación inicialmente en la sala de partos.

	Frecuencia	%
Adrenalina	3	6,8%
Intubación	29	65,9%
Masaje cardíaco	7	15,9%
CPAP	5	11,3%

CPAP: Presión positiva continua en la vía aérea

**Tabla 6. Reanimación en sala de partos (n=34)**

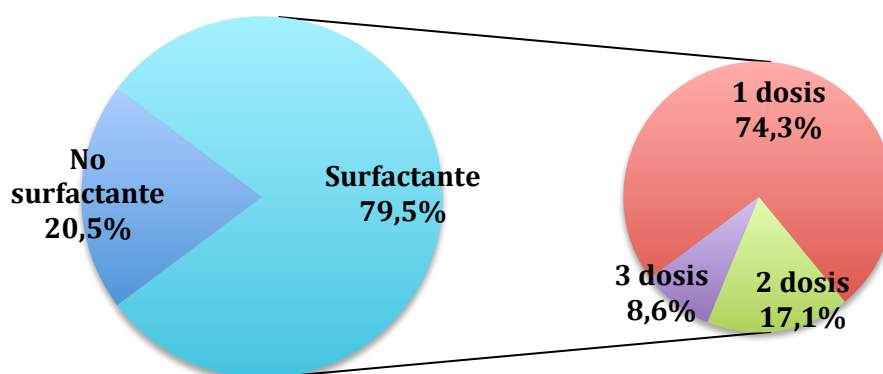
### 1.7. Administración de surfactante endotraqueal

Respecto a la administración de surfactante intratraqueal, 34 de los pacientes (77,3%) precisaron su administración en algún momento de la evolución, de los cuales 18 (40,9%) recibieron la primera dosis en la sala de partos.

Necesidad de surfactante	Muestra global (n=44)	
	Frecuencia	%
Sala de partos	18	40,9%
Evolución	35	79,5%

**Tabla 7. Necesidad de surfactante**

Lo más frecuente es que recibieran una dosis de surfactante (59,1% del total y 74,4% de los que recibieron surfactante), con un rango en el número de dosis que osciló entre 1 y 3.



**Gráfico 4. Dosis de surfactante**

El tiempo medio de administración de la primera dosis de surfactante fue de  $6,23 \pm 13,41$  horas con una mediana de 0,17 horas (10 minutos) y un rango de 54,92 horas, que osciló entre 0,08 horas (5 minutos de vida) y 55 horas.

	Muestra global (n=33)
Media	6,23
Mediana	0,17
Desviación típica	13,40757
Rango	54,92
Mínimo	0,08
Máximo	55,00

**Tabla 8. Tiempo de administración de 1ª dosis de surfactante**

### **1.8. Ductus arterioso persistente**

Entre la muestra global, 29 recién nacidos (65,9%) presentaron DAP en la primera ecografía cardiaca realizada dentro de los 7 primeros días de vida. De estos 29 pacientes, 24 (54,5% de la muestra y 82,7% de los DAP) fueron DAP-HS, recibiendo tratamiento (69,6% ibuprofeno y 30,4% paracetamol por contraindicación para el uso de ibuprofeno) todos ellos salvo uno que presentaba un DAP bidireccional con hipertensión pulmonar severa que contraindicaba el tratamiento médico del DAP. El cierre del DAP se produjo en 19 pacientes (65,5% de los DAP), de los cuales 15 se cerraron con tratamiento médico (ibuprofeno o paracetamol) y los 4 restantes espontáneamente, tras no considerarse DAP-HS y no pautarse tratamiento médico.

De entre los 44 pacientes, 4 presentaron reapertura del DAP una vez cerrado, 3 de ellos tras haber recibido tratamiento médico y otro tras haber presentado el DA cerrado en la primera ecografía. Por último, 6 de los 24 pacientes que presentaron un DAP-HS precisaron finalmente cierre quirúrgico del DA.

	N	Frecuencia	Porcentaje
DAP	44	29	65,9%
DAP-HS	44	24	54,5%
DAP-HS entre los DAP	29	24	82,8%
DAP-HS que reciben tratamiento médico	24	23	95,8%
Ibuprofeno	23	16	69,6%
Paracetamol	23	7	30,4%
Cierre del DAP	29	19	65,5%
Cierre del DAP con tratamiento médico	23	15	65,2%
Reapertura del ductus	44	4	9,3%
Reapertura del ductus tras tratamiento médico	24	3	12,5%
Cierre quirúrgico entre los DAP HS	24	6	25%

DAP: Ductus arterioso persistente; DAP-HS: DAP hemodinámicamente significativo

**Tabla 9. Ductus arterioso persistente**

### **1.9. Necesidad de soporte respiratorio**

Del total de la muestra, todos ellos necesitaron soporte respiratorio (Tabla 10) en algún momento de la evolución, precisando ventilación mecánica (VM) 32 de ellos (72,7% de la muestra), pasando posteriormente todos ellos a CPAP. Los 2 pacientes que no figuran como habiendo precisado CPAP, fallecieron antes de retirarse la VM. 10 pacientes necesitaron ventilación no invasiva con presión

positiva de dos niveles en la vía aérea (BiPAP) tras ser extubados y otros 10 precisaron el uso de ventilación con alta frecuencia oscilatoria (VAFO) durante el periodo de VM.

	Muestra global	
	Frecuencia	%
Ventilación mecánica	32	72,7%
CPAP	42	95,5%
BiPAP	10	22,7%
VAFO	10	22,7%
Ventilación mecánica a los 28 días de vida	9	20,5%
CPAP a los 28 días de vida	24	54,5%
Oxígeno a los 28 días de vida	32	72,7%
Oxígeno a las 36 semanas de edad corregida	11	25%
Oxígeno al alta	7	15,9%

CPAP: presión positiva continua en la vía aérea; BiPAP: presión positiva de dos niveles en la vía aérea; VAFO: ventilación con alta frecuencia oscilatoria

**Tabla 10. Necesidad de soporte respiratorio**

La duración media (Tabla 11) de la necesidad de VM fue de  $225,43 \pm 382,04$  horas, con una mediana de 67 horas y con una FiO<sub>2</sub> máxima media de  $41,227 \pm 24,11\%$ . La duración media del uso de CPAP fue de  $25,44 \pm 16,19$  días, y el tiempo medio transcurrido desde el nacimiento hasta la retirada final de oxígeno suplementario (horas de oxigenoterapia total) fue de  $1126,20 \pm 901,08$  horas ( $46,90 \pm 37,54$  días), con una mediana de 864 horas (36 días).

	Media	Mediana	Desviación típica	Rango	Mínimo	Máximo
Horas de VM	225,43	67	382,039	2064	0	2064
FiO <sub>2</sub> máxima necesitada	41,23%	33%	24,11%	79%	21%	100%
Días de CPAP	25,44	27,00	16,197	61	0	61
Horas de oxigenoterapia total	1126,20	864,00	901,08	4104	48	4152
Horas de VAFO (n=9)	40,11	37,00	27,11	88	8	96
Presión media máxima VAFO (n=9)	13,11	13,00	0,78	2	12	14

VM: Ventilación mecánica; CPAP: presión continua positiva en la vía aérea

**Tabla 11. Duración de soporte respiratorio**

### 1.10. Displasia broncopulmonar

28 de los pacientes (66,7%) fueron diagnosticados de DBP, de las cuales el 60,7% fueron leves, el 25% moderadas y el 14,3% graves. Aproximadamente la mitad de los pacientes recibieron tratamiento diurético durante el ingreso, pautándose al alta al 45,5%.

		Frecuencia	%
Displasia broncopulmonar		28	66,7%
Gravedad Displasia broncopulmonar	Leve	17	60,7%
	Moderada	7	25%
	Grave	4	14,3%
Diuréticos en ingreso		23	52,3%
Diuréticos al alta		20	45,5%

Tabla 12. Displasia broncopulmonar

### 1.11. Otras variables de evolución perinatal

#### 1.11.1. Necesidad de drogas vasoactivas

De la muestra total, 20 pacientes (45,5%) necesitaron el empleo de fármacos vasoactivos en perfusión continua por hipotensión arterial o inestabilidad hemodinámica. En 19 de ellos se empleó dopamina, en 12 dobutamina y en 5 adrenalina, a las dosis reflejadas en la Tabla 13 (en microgramos/kg/minuto).

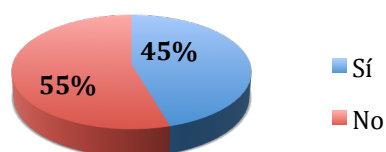


Gráfico 5. Necesidad de drogas vasoactivas

	N	Media	Mediana	Desviación típica	Rango	Mínimo	Máximo
Dosis máxima Dopamina	19	12,237	10,000	3,7170	15,0	5,0	20,0
Dosis máxima Dobutamina	12	12,708	11,250	4,3247	15,0	5,0	20,0
Dosis máxima Adrenalina	5	0,300	0,200	0,1414	0,3	0,2	0,5

Tabla 13. Dosis máximas de drogas vasoactivas (microgramos/kg/minuto)

### 1.11.2. Enterocolitis necrotizante

El 25% de la muestra (11 pacientes) presentó clínicamente sospecha de ECN, pautándose antibioterapia específica. De ellos, 5 precisaron intervención quirúrgica, suponiendo un 11,4% del total de pacientes y 45,5% de los pacientes con sospecha de ECN.

		Frecuencia	%
Sí		11	25,6%
Cirugía enterocolitis necrotizante	Sí	5	11,6% (45,5% de ECN)
	No	6	88,4% (54,5% de ECN)
No		32	74,4%

Tabla 14. Enterocolitis necrotizante

### 1.11.3. Insuficiencia renal

El 25% de los pacientes desarrolló IR en algún momento de la evolución perinatal, con un valor de creatinina máxima medio de  $1,1947 \pm 0,6543$  mg/dL. El valor máximo de creatinina fue de 2,77 mg/dL.

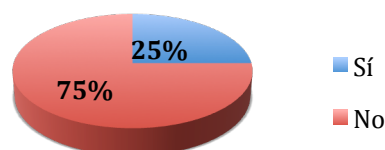


Gráfico 6. Insuficiencia renal

### 1.11.4. Sepsis tardía

El 38,6% de los pacientes presentó al menos un episodio de sepsis tardía demostrada por un hemocultivo positivo. Lo más frecuentemente aislado fue *Staphylococcus coagulasa negativo* (11), aunque en muchas ocasiones corresponden a contaminación, seguido de *Klebsiella pneumoniae* (3). Otros patógenos aislados fueron *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens* (en 2 ocasiones cada uno), *Enterobacter*, *Candida parapsilosis* y *Proteus mirabilis* (en 1 ocasión cada uno).

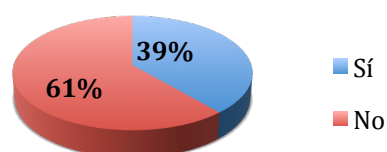


Gráfico 7. Sepsis tardía



### 1.11.5. Ecografía transfontanelar

Durante la primera semana de vida (coincidiendo con primera ecocardiografía), se realizó ecografía transfontanelar a todos los recién nacidos, siendo normal en el 47,7%. Entre los pacientes que presentaron HIV, lo más frecuente es que fuera de grado II (25%).

Respecto a la ecografía transfontanelar al alta, fue normal en el 50% de los RN, presentando HIV grado I o I-II en el 35% y grado III en el 10%. Un paciente presentó una ventriculomegalia discreta, mientras que otro desarrolló una leucomalacia quística periventricular.

	Frecuencia	Porcentaje
Normal	21	47,7%
HIV grado I	9	20,5%
HIV grado II	11	25,0%
HIV grado III	2	4,5%
HIV grado IV	1	2,3%

HIV: Hemorragia intraventricular

**Tabla 15. Ecografía transfontanelar primera semana de vida**

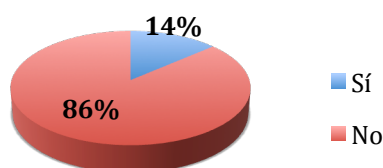
	Frecuencia	Porcentaje
Normal	20	50%
HIV grado I-II o II	14	35%
HIV grado III	4	10%
Ventriculomegalia discreta	1	2,5%
Leucomalacia quística periventricular	1	2,5%

HIV: Hemorragia intraventricular

**Tabla 16. Ecografía transfontanelar al alta**

### 1.11.6. Retinopatía del prematuro que precisa tratamiento con láser

Un total de 6 pacientes desarrollaron ROP que precisó tratamiento con láser diodo (14%). El resto fueron evaluados periódicamente por el Servicio de Oftalmología sin necesitar tratamiento.



**Gráfico 8. Retinopatía del prematuro**

### 1.11.7. Potenciales evocados auditivos

Del total de 35 pacientes a los que se realizó esta prueba, se vio una alteración en la respuesta en los PEAT a diferentes intensidades en 16 de ellos (45,7%).

	Frecuencia	Porcentaje
Normales	19	54,3%
Alterados	16	45,7%

**Tabla 17. Potenciales evocados auditivos**

### 1.11.8. Electroencefalograma al alta

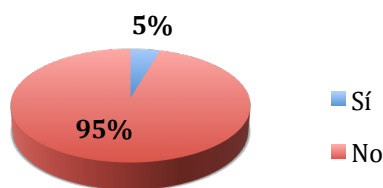
Se realizó EEG al alta a 33 de los pacientes, de los cuales todos ellos fueron normales (acordes a la maduración correspondiente a su edad corregida), salvo un paciente en el que se vio mayor lentificación en regiones izquierdas.

	Frecuencia	Porcentaje
Normal	32	97%
Alterado	1	3%

**Tabla 18. Electroencefalograma**

### 1.11.9. Exitus

Del total de la muestra 2 pacientes fueron éxitus. El primero de ellos en contexto de inestabilidad hemodinámica por DAP a los 3 días de vida; el otro, por perforación intestinal en contexto de enterocolitis necrotizante a los 5 días de vida. 2 pacientes fueron perdidos por trasladarse a su hospital de origen una vez en fase estable.



**Gráfico 9. Éxitus**

## 2. COMPARACIÓN DEL GRUPO DE PACIENTES CON DAP-HS FRENTE AL GRUPO SIN DAP-HS

Se dividió la muestra en 2 grupos, el primero correspondiente a los pacientes con DAP-HS (n=24) y el segundo a los pacientes sin DAP-HS (n=20), ya fuera DAP no HS o DA cerrado en la primera ecografía, para realizar comparaciones entre ambos grupos.

### 2.1. Corticoides prenatales

El número medio de dosis de corticoides prenatales que habían recibido los pacientes del grupo DAP-HS fue de 1,63 y en el grupo No DAP-HS de 1,40, sin existir diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,240$ ).

Nº dosis corticoides prenatales	DAP-HS		No DAP-HS	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%
0	4	16,7	4	20
1	1	4,2	4	20
2	19	79,2	12	60
Total	24	100,0	20	100

DAP-HS: Ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo

**Tabla 19. Corticoides prenatales según ductus hemodinámicamente significativo**

### 2.2. Datos relativos al nacimiento

No hay diferencias estadísticamente significativas en las diferentes variables relativas al nacimiento, salvo en la variable PRN, siendo la media del grupo DAP-HS  $852,38 \pm 227,07$  y la del grupo No DAP-HS  $1044,30 \pm 230,41$ , con una  $p$  de 0,013.

	DAP-HS			No DAP-HS			p
	N	Media	Desviación típica	N	Media	Desviación típica	
SEG	24	27,77	2,27	20	28,1929	1,2621	0,467
PRN	24	852,38	227,075	20	1044,30	230,413	0,013
LRN	14	35,321	3,9400	16	37,550	2,2241	0,076
PCRN	16	26,000	3,0581	15	26,013	1,4322	0,858
Apgar 1m	22	4,55	2,132	20	5,40	2,326	0,221
Apgar 5m	23	6,96	1,770	20	7,40	2,037	0,449
Apgar 10m	12	6,50	3,205	8	6,38	3,159	0,792

DAP-HS: Ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo

**Tabla 20. Datos relativos al nacimiento según ductus hemodinámicamente significativo**

### 2.3. Reanimación en sala de partos

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los tipos de reanimación, salvo en la variable de intubación en la sala de partos, con una p de 0,042 y un riesgo relativo (RR) de 1,966 para el desarrollo de DAP-HS si el recién nacido había sido intubado.

	DAP-HS		No DAP-HS		p
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	
Reanimación	20	83,3%	14	70%	0,472
Adrenalina	2	8,3%	1	5%	1,000
IPPV	10	41,7%	10	50%	0,580
Intubación	19	79,2%	10	50%	0,042
Masaje cardíaco	5	20,8%	2	10%	0,428
CPAP	5	20,8%	5	25%	1,000

DAP-HS: Ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo; IPPV: Ventilación con presión positiva intermitente

**Tabla 21. Reanimación en sala de partos según ductus hemodinámicamente significativo**

### 2.4. Administración de surfactante endotraqueal

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la administración de surfactante (Tabla 22) en algún momento de la evolución entre ambos grupos, precisando su administración el 91,7% de los pacientes del grupo DAP-HS y el 60% del grupos No DAP-HS, con una p de 0,027. No se encontraron diferencias en la administración al nacimiento en la sala de partos.

La media de dosis de surfactante en los niños en que se administró (Tabla 23) en el grupo DAP HS fue de 1,45, mientras que en el grupo DAP no HS fue de 1,23.

Necesidad de surfactante	DAP-HS		No DAP-HS		p
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	
Sala de partos	12	50%	6	30%	0,179
Evolución	22	91,7%	13	65%	0,027

DAP-HS: Ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo

**Tabla 22. Necesidad de surfactante según ductus hemodinámicamente significativo**

Dosis de surfactante	DAP-HS		No DAP-HS	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%
0	2	8,3%	7	35%
1	14	58,3%	12	60%
2	6	25%	0	0%
3	2	8,3%	1	5%

DAP-HS: Ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo

**Tabla 23. Número de dosis de surfactante según ductus hemodinámicamente significativo**

El tiempo medio de administración (Tabla 24) de la primera dosis de surfactante fue en el grupo DAP-HS, de  $7,93 \pm 16,07$  horas, con una mediana de 0,1250 (7,5 minutos) y un rango que osciló entre 0,08 horas (5 minutos de vida) y 55 horas de vida. En el grupo No DAP-HS, la media fue de  $2,82 \pm 3,67$  horas, con una mediana de 0,5 horas (30 minutos) y un rango menor de 9,92 horas, entre los 5 minutos (0,08 horas) y las 10 horas de vida.

Tiempo de primera dosis de surfactante	DAP-HS (n=22)	No DAP-HS (n=11)
Media	7,93	2,82
Mediana	0,125	0,500
Desviación típica	16,07	3,67
Rango	54,92	9,92
Mínimo	0,08	0,08
Máximo	55,00	10,00

DAP-HS: Ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo

**Tabla 24. Tiempo de administración de primera dosis de surfactante según ductus hemodinámicamente significativo**

## 2.5. Necesidad de soporte respiratorio

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en las variables VM ( $p=0,016$ ) con un RR de 1,5991; VAFO ( $p=0,026$ ) con un RR de 7,125; necesidad de CPAP a los 28 días de vida ( $p=0,038$ ) con un RR de 1,821; necesidad de oxígeno a las 36 semanas de edad corregida (SEC) ( $p=0,011$ ) con un RR de 6,75; y necesidad de oxígeno domiciliario al alta ( $p=0,022$ ), donde no puede calcularse el riesgo relativo al no existir ningún paciente que precisara oxígeno al alta en el grupo DAP no HS.

	DAP-HS		No DAP-HS		p
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	
Ventilación mecánica	21	87,5%	11	55%	0,016
CPAP	22	91,7%	20	100%	0,493
BiPAP	8	33,3%	2	10,5%	0,145
VAFO	9	37,5%	1	5%	0,026
Ventilación mecánica a los 28 días de vida	8	33,3%	1	5%	0,055
CPAP a los 28 días de vida	17	70,8%	7	35%	0,038
Oxígeno a los 28 días de vida	21	87,5%	11	55%	0,070
Oxígeno a las 36 semanas de edad corregida	10	41,7%	1	5%	0,011
Oxígeno al alta	7	29,2%	0	0%	0,022

DAP-HS: Ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo; CPAP: presión positiva continua en la vía aérea; BiPAP: presión positiva de dos niveles en la vía aérea; VAFO: ventilación con alta frecuencia oscilatoria

**Tabla 25. Necesidad de soporte respiratorio según ductus hemodinámicamente significativo**

También se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p=0$ ) en las horas de VM, siendo de  $378,08 \pm 464,67$  en el grupo DAP-HS y de  $42,25 \pm 64,68$  en el grupo No DAP-HS; en la variable FiO2 máxima necesitada ( $p=0,017$ ), siendo de  $45,83 \pm 24,30\%$  en el grupo DAP-HS y de  $35,70 \pm 23,27\%$  en el No DAP-HS; y en la variable de horas de oxigenoterapia total con  $1482,18 \pm 1028,31$  horas en el grupo DAP-HS y  $714 \pm 486,25$  horas en el No DAP-HS.

	DAP-HS			No DAP-HS			p
	N	Media	Desviación típica	N	Media	Desviación típica	
Horas de ventilación mecánica	24	378,08	464,67	20	42,25	64,68	0,000
FiO2 máxima necesitada	24	45,83%	24,30%	20	35,7%	23,27%	0,017
Días de CPAP	24	28,42	17,498	19	21,68	13,94	0,191
Horas de oxigenoterapia total	22	1482,18	1028,31	19	714	486,25	0,007
Horas de VAFO (n=9)	8	39,13	28,812	1	48	--	0,560
Presión media máxima VAFO (n=9)	8	13,13	0,835	1	13	--	0,836

DAP-HS: Ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo; CPAP: presión positiva continua en la vía aérea; VAFO: ventilación con alta frecuencia oscilatoria

**Tabla 26. Duración de soporte respiratorio según ductus hemodinámicamente significativo**

## 2.6. Displasia broncopulmonar

El 79,2% de los pacientes con DAP-HS desarrolló DBP, mientras que en el grupo No DAP-HS lo hizo el 45%, con diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,030$ ) y un RR de 1,671. También se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el grado de gravedad de la DBP y en la necesidad de diuréticos tanto durante el ingreso ( $RR=1,870$ ) como tras el alta ( $RR=2,455$ ).

		DAP-HS		No DAP-HS		p
		Frecuencia	%	Frecuencia	%	
Displasia broncopulmonar		19	79,2%	9	45%	0,030
Gravedad displasia broncopulmonar	Leve	9	47,4%	8	40%	0,038
	Moderada	6	31,6%	1	5%	
	Grave	4	21,1%	0	0%	
Diuréticos en ingreso		16	66,7%	7	35%	0,031
Diuréticos al alta		15	62,5%	5	25%	0,011

DAP-HS: Ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo

**Tabla 27. Displasia broncopulmonar según ductus hemodinámicamente significativo**

## 2.7. Enterocolitis necrotizante

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ni en la variable de sospecha clínica de ECN ni en la de cirugía de la ECN.

	DAP-HS			No DAP-HS			p
	N	Frecuencia	%	N	Frecuencia	%	
Sospecha de ECN	24	9	37,5%	19	2	10,5%	0,077
Cirugía de ECN	24	3	12,5%	19	2	10,5%	1,000

DAP-HS: Ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo; ECN: enterocolitis necrotizante

**Tabla 28. ECN según ductus hemodinámicamente significativo**

## 2.8. Sepsis tardía

Existen diferencias significativas entre ambos subgrupos en el desarrollo de sepsis tardía demostrada por hemocultivo, produciéndose en el 54,2% de los pacientes en el grupo DAP-HS y en el 21,1% del grupo No DAP-HS, con una p de 0,027.

	DAP-HS			No DAP-HS			p
	N	Frecuencia	%	N	Frecuencia	%	
Sepsis tardía	24	13	54,2%	19	4	21,1%	0,027

DAP-HS: Ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo

**Tabla 29. Sepsis tardía según ductus hemodinámicamente significativo**

### 3. ANÁLISIS DE LA UTILIDAD DEL PRO-BNP COMO MARCADOR EN EL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE

#### 3.1. Ductus arterioso persistente

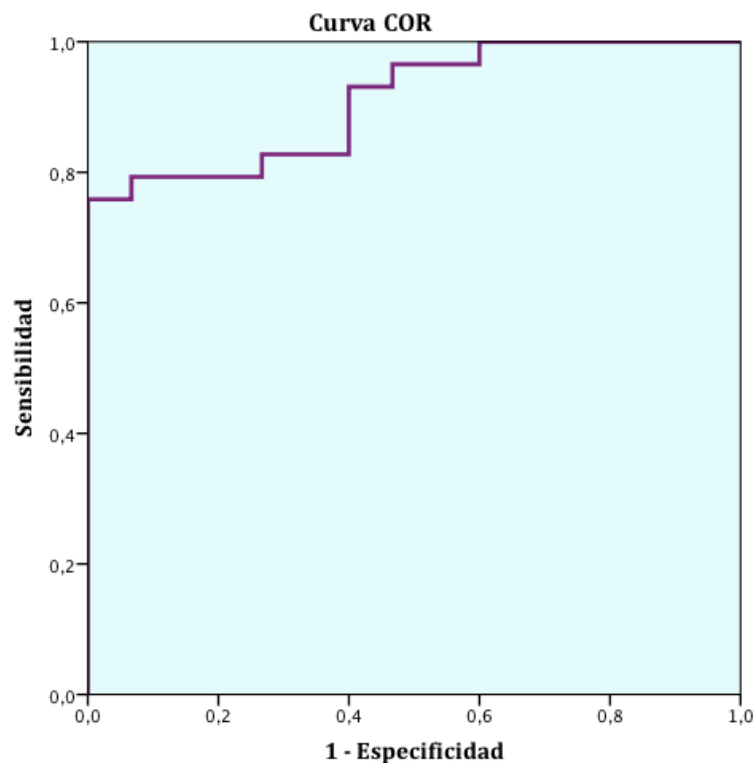
Se compararon los valores de proBNP de los sujetos con DAP en la primera ecografía, frente a aquellos con el DA cerrado, presentando el primer grupo un valor medio de  $29341,93 \pm 39138,55$ ; mientras que el segundo presentó un valor medio de  $3526,07 \pm 2451,70$ , encontrando diferencias estadísticamente significativas, con una p de 0,001.

El punto de corte óptimo obtenido mediante curva ROC fue para un valor de proBNP de 7267, con una sensibilidad de 79,3%, una especificidad de 93,3% y un área bajo la curva de 0,910.

		N	Media	Mediana	Varianza	Desviación típica	Mínimo	Máximo	Rango
DAP	Sí	29	29341,93	18318	1531826459,64	39138,55	2065	171753	169688
	No	15	3526,07	2521	6010830,64	2451,70	1098	8916	7818

DAP: Ductus arterioso persistente

**Tabla 30. Ductus arterioso persistente y proBNP**



**Gráfico 10. Curva COR ductus arterioso persistente y proBNP**



### 3.2. Ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo

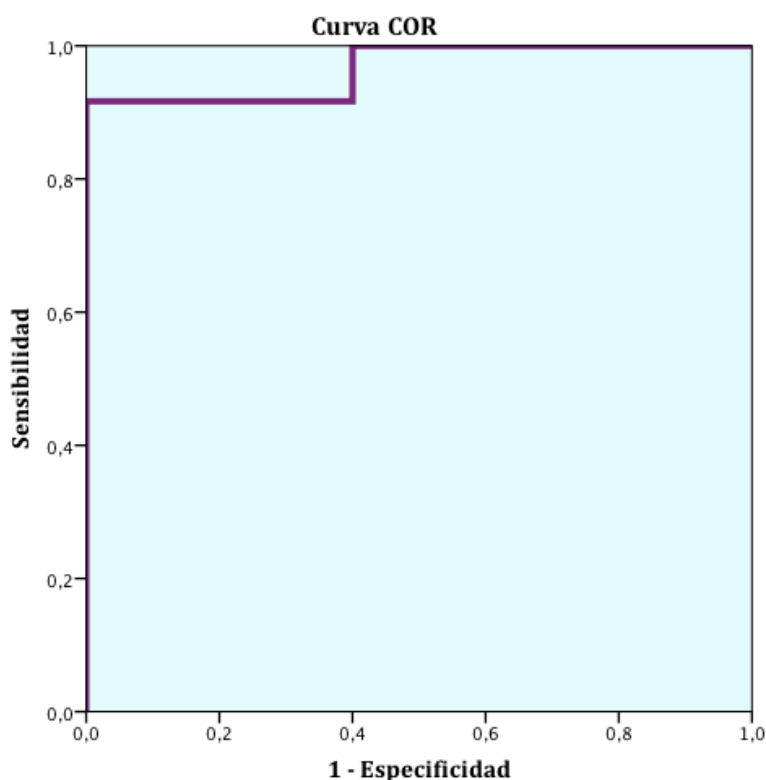
Se compararon los valores de proBNP de los sujetos con DAP-HS en la primera ecografía, frente a aquellos sin DAP-HS (DA cerrado o DAP no hemodinámicamente significativo), presentando el primer grupo un valor medio de  $34523,83 \pm 41245,81$ ; mientras que el segundo presentó un valor medio de  $3761,75 \pm 2436,85$ , encontrando diferencias estadísticamente significativas, con una p de 0,000.

El punto de corte óptimo obtenido mediante curva ROC fue para un valor de proBNP de 9321,50, con una sensibilidad de 91,7%, una especificidad del 100% y un área bajo la curva de 0,967.

		N	Media	Mediana	Varianza	Desviación típica	Mínimo	Máximo	Rango
DAP-	Sí	24	34523,83	23352,5	1701216711,10	41245,81	3560	171753	168193
HS	No	20	3761,75	2963,5	5938264,72	2436,85	1098	8916	7818

DAP-HS: Ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo

**Tabla 31. Ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo y proBNP**



**Gráfico 11. Curva COR ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo y proBNP**

### **3.3 Ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo entre los DAP**

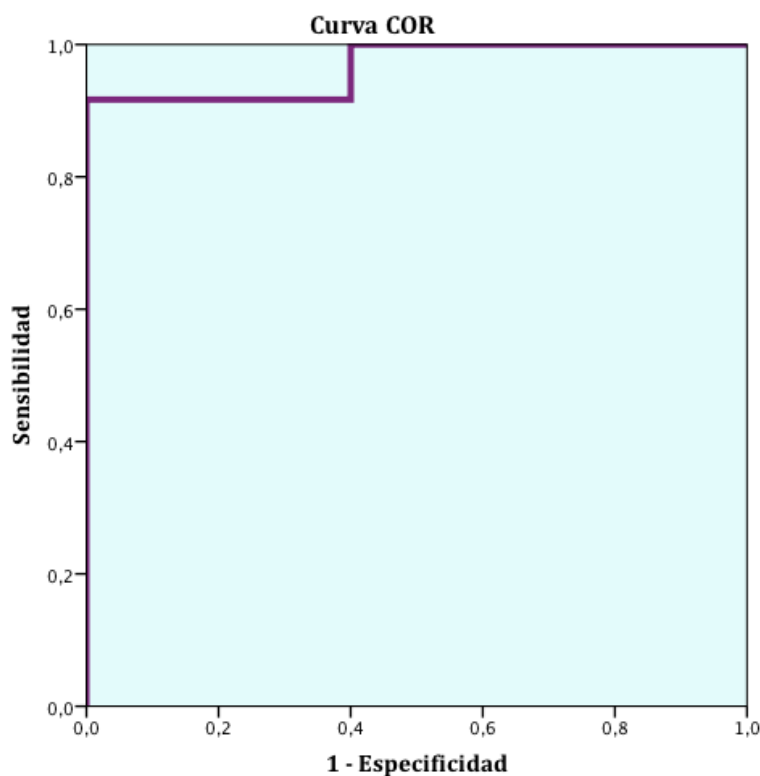
Se valoraron las cifras de proBNP de los sujetos con DAP comparando aquellos con DAP-HS frente a los que lo tenían abierto pero no hemodinámicamente significativo, presentando el primer grupo un valor medio de  $34523,83 \pm 41245,808$ ; mientras que el segundo presentó un valor medio de  $4468,80 \pm 2517,072$ , encontrando diferencias estadísticamente significativas, con una p de 0,001.

El punto de corte óptimo obtenido mediante curva ROC fue para un valor de proBNP de 8866,50, con una sensibilidad de 91,7%, una especificidad del 100% y un área bajo la curva de 0,967.

		N	Media	Mediana	Varianza	Desviación típica	Mínimo	Máximo	Rango
DAP- HS	Sí	24	34523,83	23352,5	1701216711,1	41245,81	3560	171753	168193
	No	5	4468,80	3304	6335650,7	2517,07	2065	8006	5941

DAP-HS: Ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo

**Tabla 32. Ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo de entre los ductus arteriosos persistentes y proBNP**



**Gráfico 12. Curva COR ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo de entre los ductus arteriosos persistentes y proBNP**

### **3.4. Pacientes que presentan cierre del ductus arterioso en la segunda ecografía**

Se compararon los valores de proBNP de los sujetos con DAP en la primera ecografía y se cerró en la segunda, con aquellos que no presentaron cierre del DAP, presentando el primer grupo un valor medio de  $26025,89 \pm 37326,51$ ; mientras que el segundo presentó un valor medio de  $35642,40 \pm 43724,42$ , sin encontrar diferencias estadísticamente significativas, con una p de 0,435.

		N	Media	Mediana	Desviación típica	Mínimo	Máximo	Rango
Cierre DAP	Sí	19	26025,89	17627	37326,51	2797	171753	168956
	No	10	35642,40	23069,5	43724,42	2065	153215	151150

DAP: Ductus arterioso persistente

**Tabla 33. Cierre del ductus arterioso y proBNP**

### **3.5. Pacientes que precisan cirugía del ductus arterioso persistente**

Se compararon los valores de proBNP de los sujetos con DAP que finalmente precisaron cierre quirúrgico con el resto de sujetos, presentando el primer grupo un valor medio de  $28767,17 \pm 13825,81$ ; mientras que el segundo presentó un valor medio de  $19242,21 \pm 36069,85$ , encontrando diferencias estadísticamente significativas, con una p de 0,017.

El punto de corte óptimo obtenido mediante curva ROC fue para un valor de proBNP de 17972,50, con una sensibilidad de 83,3%, una especificidad de 73,7% y un área bajo la curva de 0,807.

		N	Media	Mediana	Varianza	Desviación típica	Mínimo	Máximo	Rango
DAP	Sí	6	28767,17	27271	191153128,97	13825,81	12793	51973	39180
HS	No	38	19242,21	6489	1301034109,74	36069,85	1098	171753	170655

DAP-HS: Ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo

**Tabla 34. Cirugía del ductus arterioso persistente y proBNP**

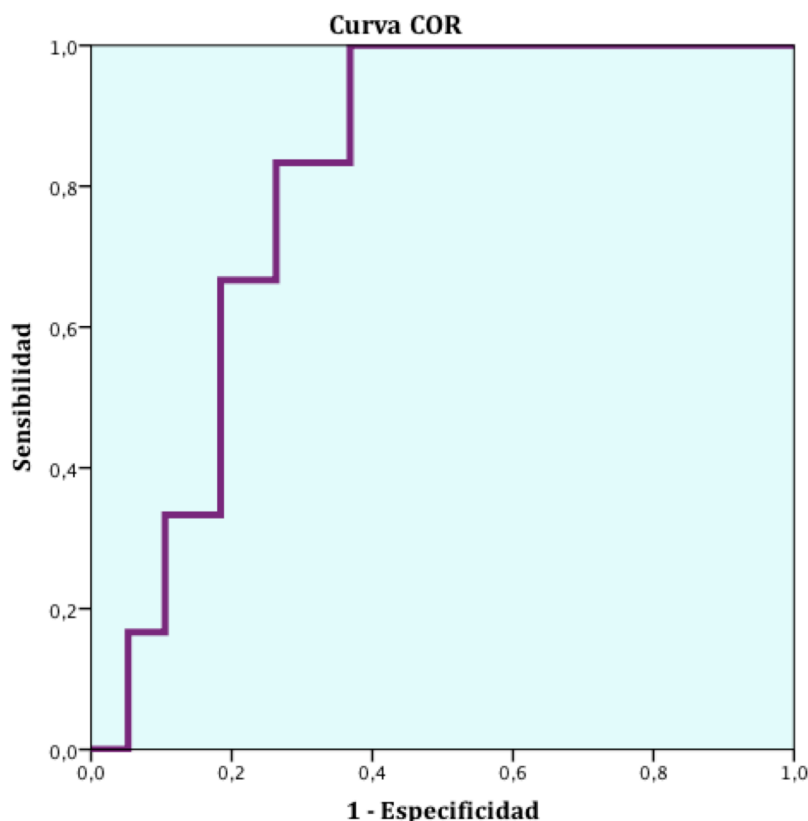


Gráfico 13. Curva ROC cirugía del ductus arterioso persistente

### 3.6. Ductus arteriosos persistentes hemodinámicamente significativos que precisan cirugía

Se valoraron las cifras de proBNP de los sujetos con DAP-HS, comparando a aquellos que finalmente precisaron cierre quirúrgico con los que presentaron cierre con tratamiento médico o espontáneo, presentando el primer grupo un valor medio de  $28767,17 \pm 13825,81$ ; mientras que el segundo presentó un valor medio de  $36442,72 \pm 47221,07$ , sin encontrar diferencias estadísticamente significativas, con una p de 0,505.

		N	Media	Mediana	Varianza	Desviación típica	Mínimo	Máximo	Rango
DAP-HS	Sí	6	28767,17	27271	191153128,97	13825,81	12793	51973	39180
	No	18	36442,72	22181,5	2229829707,15	47221,07	3560	171753	168193

DAP-HS: Ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo

**Tabla 35. Ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativos que precisan cirugía y proBNP**

### 3.7. Porcentaje de variación del ProBNP tras el tratamiento médico

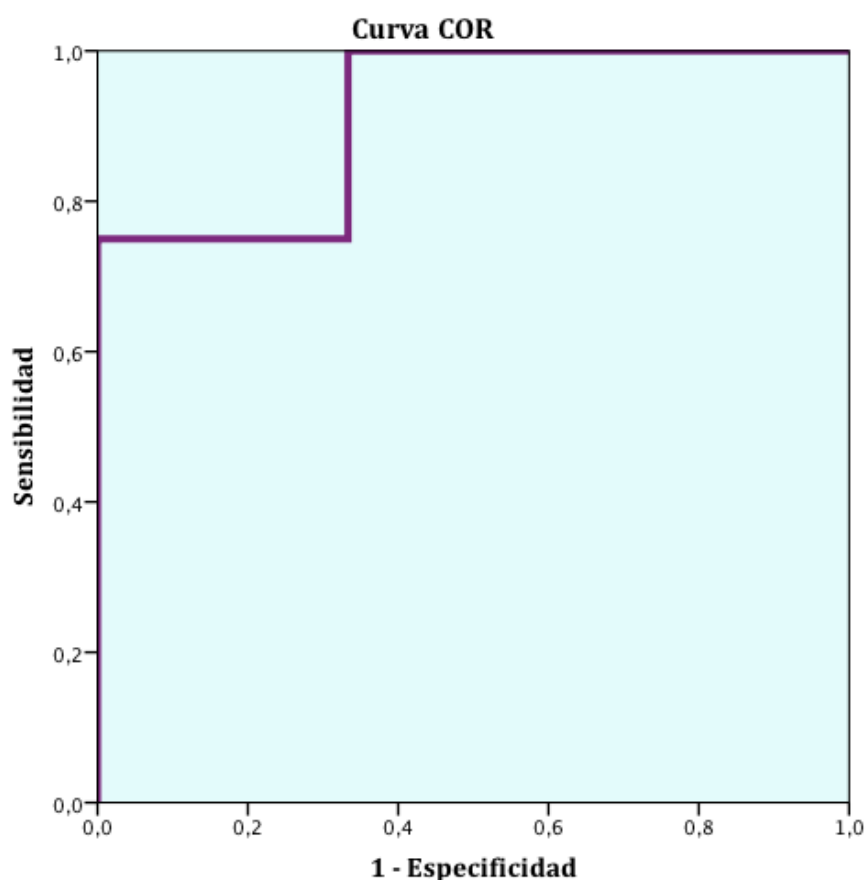
Se valoraron los porcentajes de variación del proBNP tras el tratamiento médico, comparando a los sujetos en que se cerró con los que no se cerró, presentando el primer grupo una caída media del  $66,42 \pm 25,06\%$ ; mientras que en el segundo fue de  $6,71 \pm 37,86\%$ , encontrando diferencias estadísticamente significativas, con una p de 0,030.

El punto de corte óptimo obtenido mediante curva ROC fue para una disminución del proBNP del 58,98%, con una sensibilidad de 75%, una especificidad del 100% y un área bajo la curva de 0,917.

		N	Media	Mediana	Desviación típica	Mínimo	Máximo	Rango
Cierre DAP	Sí	12	66,42%	69,61%	25,06%	3,46%	94,91%	91,45%
	No	3	6,71%	-10,59%	37,86%	-19,40%	50,14%	69,54%

DAP: Ductus arterioso persistente

**Tabla 36. Porcentaje de variación del proBNP con tratamiento**



**Gráfico 14. Curva COR porcentaje de disminución de proBNP**

También se realizó estudio de los valores de proBNP apareados pre y post-tratamiento mediante test de Wilcoxon, tanto en los sujetos en que se cerró el DAP, como en aquellos en que permaneció abierto tras el tratamiento.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar las cifras de proBNP antes y después del tratamiento en los sujetos en que se cerró el DAP (n=12), con una p de 0,002; sin embargo, no se encontraron diferencias en los sujetos en que no se cerró (n=3), con una p de 1,000.

### **3.8. Variación del proBNP tras cirugía**

Se estudió la variación del proBNP en los sujetos que precisaron tratamiento quirúrgico del DAP, comparando antes y después de su cierre. 3 sujetos de los 6 que precisaron cirugía tenían medidos ambos valores, obteniéndose una caída media del valor de proBNP del 83,68%, con un valor mínimo de 75,15% y máximo de 89,84%, sin encontrar diferencias estadísticamente significativos al comparar las variables apareadas (p=0,109).

### **3.9. Displasia broncopulmonar**

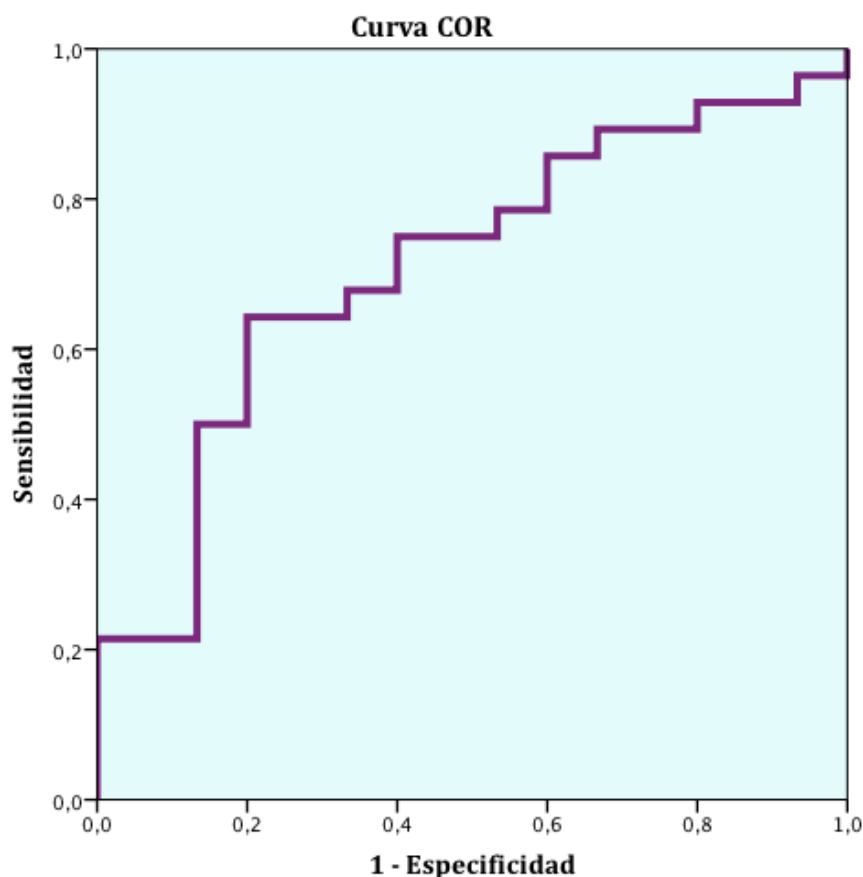
Se compararon los valores de proBNP en la primera determinación de los sujetos que posteriormente desarrollaron DBP, con aquellos que no lo hicieron, presentando el primer grupo un valor medio de 27500,50±40565,77; mientras que el segundo presentó un valor medio de 8484,27±10001,50, encontrando diferencias estadísticamente significativas, con una p de 0,025.

El punto de corte óptimo obtenido mediante curva ROC fue para un valor de proBNP de 10780,50, con una sensibilidad de 64,3%, una especificidad de 80% y un área bajo la curva de 0,710.

		N	Media	Mediana	Desviación típica	Mínimo	Máximo	Rango
DBP	Sí	28	27500,54	16032,50	40565,77	1098	171753	170655
	No	15	8484,27	3741	10001,50	1225	31406	30181

DBP: Displasia broncopulmonar

**Tabla 37. Displasia broncopulmonar y proBNP**



**Gráfico 15. Curva COR displasia broncopulmonar**

Se comparó asimismo mediante el test de Kruskal-Wallis la relación entre los valores de proBNP en la primera determinación y la gravedad de la DBP en aquellos sujetos que la desarrollaron, sin encontrar diferencias, con una  $p$  de 0,094.

### **3.10. Enterocolitis necrotizante**

Se compararon los valores de proBNP en la primera determinación de los sujetos que posteriormente desarrollaron ECN, con aquellos que no lo hicieron, presentando el primer grupo un valor medio de  $32190,36 \pm 42788,85$ ; mientras que el segundo presentó un valor medio de  $16974,53 \pm 30669,47$ , sin encontrar diferencias estadísticamente significativas, con una  $p$  de 0,070.

		N	Media	Mediana	Desviación típica	Mínimo	Máximo	Rango
ECN	Sí	11	32190,36	23275	42788,85	2521	153215	150694
	No	32	16974,53	7228	30669,47	1098	171753	170655

ECN: Enterocolitis necrotizante

**Tabla 38. Enterocolitis necrotizante y proBNP**

### 3.11. Sepsis tardía

Se compararon los valores de proBNP en la primera determinación de los sujetos que posteriormente desarrollaron sepsis tardía, con aquellos que no lo hicieron, presentando el primer grupo un valor medio de  $37262,71 \pm 49602,19$ ; mientras que el segundo presentó un valor medio de  $10146,65 \pm 9877,62$ , encontrando diferencias estadísticamente significativas, con una p de 0,007.

El punto de corte óptimo obtenido mediante curva ROC fue para un valor de proBNP de 12313,50, con una sensibilidad de 70,6%, una especificidad de 69,2% y un área bajo la curva de 0,747.

		N	Media	Mediana	Desviación típica	Mínimo	Máximo	Rango
Sepsis tardía	Sí	17	37262,71	23275	49602,19	1366	171753	170387
	No	26	10146,65	5481	9877,62	1098	30335	29237

Tabla 39. Sepsis tardía y proBNP

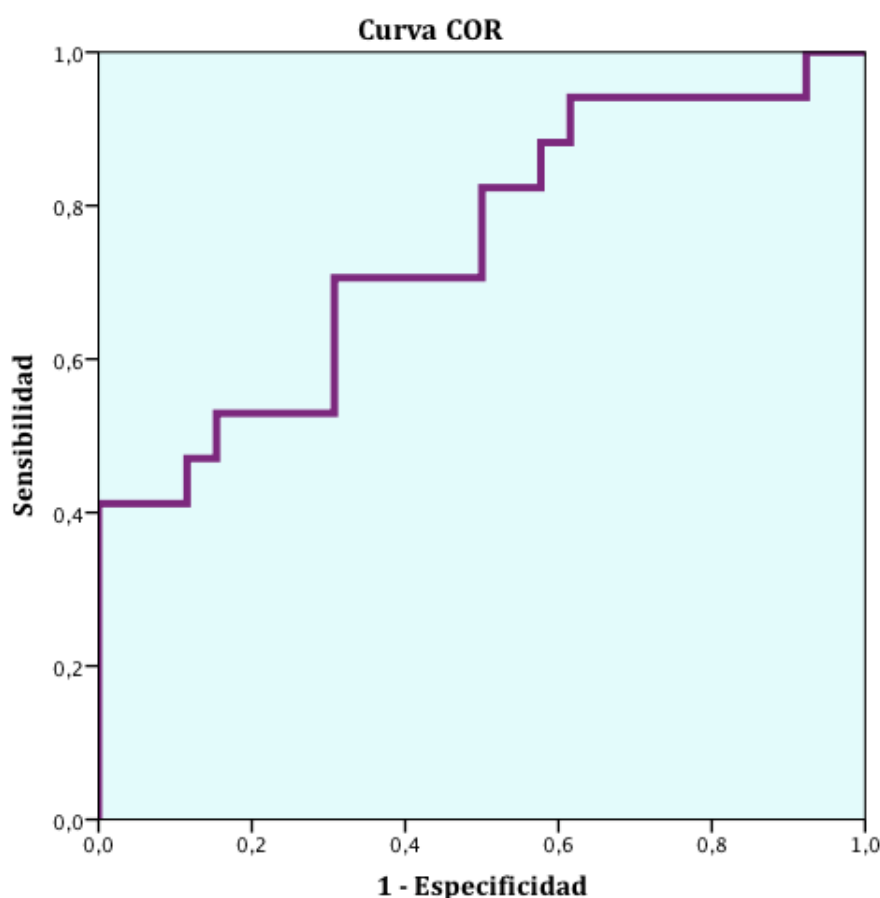


Gráfico 16. Curva COR sepsis tardía



## **DISCUSIÓN**

El DAP es una patología muy prevalente entre los RNPT, que aumenta de forma inversamente proporcional a la edad gestacional y peso al nacimiento. Se encuentra presente en aproximadamente un 20% de los RN de PRN menor de 1500g y/o 32 SEG, y en más del un 50% de aquellos de menos de 28 SEG y/o 1000g.

La optimización de su manejo es clave para disminuir la morbimortalidad asociada tanto a la persistencia del DA (mayor riesgo de HIV, ECN, DBP...) como a su tratamiento.

En los últimos años ha existido controversia sobre los criterios y el momento idóneo para el tratamiento del DAP, sin existir indicaciones universales para su manejo. Así, se ha visto como ha cambiado la estrategia empleada en el tratamiento del DAP, de forma que años atrás se tendía a realizar tratamiento profiláctico del DAP los primeros días de vida, y pasando por el tratamiento únicamente de los DA que permanecían abiertos, se ha llegado a la tendencia actual de tratar exclusivamente aquellos DAP que suponen afectación hemodinámica diagnosticada por la clínica y la ecocardiografía Doppler.

Hasta el momento, no existen marcadores bioquímicos fiables que apoyen la existencia de repercusión hemodinámica producida por el DAP, y que permitan valorarla en ausencia de estudio ecocardiográfico. Sin embargo, recientemente, se han publicado varios estudios que proponen al proBNP como marcador bioquímico de sobrecarga hemodinámica en el DAP, en lo que se ha visto que podría presentar utilidad para diferenciar aquellos DAP que suponen afectación hemodinámica y que van a requerir tratamiento cuando este marcador se extrae en los primeros días de vida.

El análisis de este parámetro bioquímico como marcador de sobrecarga hemodinámica en el DAP y como predictor de la respuesta al tratamiento ha sido el objeto de este estudio.

## **1. Análisis de los resultados y comparación con la bibliografía disponible**

Se ha realizado el estudio sobre una muestra de 44 pacientes RNPT de menos de 1500g y/o 32 SEG, nacidos entre el 1 de junio de 2013 y el 31 de julio de 2014 e ingresados en la UCIN del Hospital Infantil Miguel Servet de Zaragoza.

De los 44 pacientes, el 72.7% fueron varones y el 27.3% mujeres.

27 pacientes de entre la muestra total nacieron con menos de 28 SEG y/o PRN menor de 1500 gramos.

### 1.1. Ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo

Se separó la muestra en 2 grupos, uno correspondiente a los pacientes que presentaron DAP-HS en la primera ecocardiografía y otro con los pacientes que no lo presentaron (DAP no HS o DA cerrado).

Las características de ambos grupos en cuanto a los datos relativos al nacimiento fueron similares, salvo en el PRN, presentando un peso significativamente menor al nacer los del grupo DAP-HS.

Respecto a las necesidades de reanimación al nacimiento, se vio que la intubación en la sala de partos se relacionó con la presencia posterior de DAP-HS, teniendo un riesgo casi 2 veces mayor los pacientes que habían sido intubados, como está descrito en la bibliografía<sup>38</sup>.

Asimismo también se encontró que los pacientes con DAP-HS precisan mayor necesidad de soporte respiratorio y durante mayor tiempo, presentando igualmente con mayor frecuencia desarrollo de DBP y siendo ésta de mayor gravedad, como también está descrito en trabajos previos<sup>11-13,38</sup>.

Estos datos encontrados en nuestra muestra son concordantes con la bibliografía revisada<sup>11-13,38</sup>, aunque en nuestro estudio probablemente existan otros factores que actúen como factores de confusión en la relación entre el DAP-HS y las distintas variables a estudio y sería necesario realizar estudios más complejos para comprobar la influencia real de cada uno de los factores en estudio.

## 1.2. Ductus arterioso persistente y proBNP

El 65,9% de la muestra presentó el DA abierto en la primera ecografía. Este dato contrasta ligeramente con algunos de los datos publicados en la bibliografía disponible en que se habla de porcentajes en torno al 50% para la presencia de DAP en los RNPT de menos de 32 SEG y/o menos de 1500g de peso al nacimiento<sup>37</sup>, aunque en otros trabajos se habla de porcentajes en torno al 60-70%,<sup>38,42</sup>.

Este dato probablemente se encuentre sesgado, debido a que la mayoría de los pacientes excluidos del estudio se encontraban en la franja entre 28 y 32 SEG, ya que en estos pacientes, salvo sospecha clínica, no se realiza de rutina exploración ecocardiográfica los primeros días de vida.

De entre los pacientes de menos de 28 SEG y/o menos de 1500g de peso al nacimiento, el 74,1% presentaron el DA abierto en la primera ecografía.

En nuestra muestra, se encontró relación estadística entre el valor de proBNP extraído en los primeros 5 días de vida y la presencia del DA abierto en la primera ecografía, realizada con menos de 24 horas de diferencia respecto a la extracción analítica.

Los pacientes con el DA abierto presentaron valores de proBNP significativamente mayores que el grupo con el DA cerrado, siendo la media de  $29341,93 \pm 39138,55$  pg/mL en el primer grupo, y de  $3526,07 \pm 2451,70$  pg/mL en el segundo.

Mediante la realización de curva ROC, se obtuvo un valor de corte óptimo para el DAP de 7267 pg/mL con una sensibilidad de 79,3% y una especificidad del 93,3%, de forma que este valor casi asegura la presencia de DAP (salvo en un 6,7% de las ocasiones).

Estos resultados encontrados en nuestra muestra concuerdan con los encontrados en la bibliografía revisada, que se expone a continuación.

En un estudio realizado por Martinovici et al (2011)<sup>44</sup> sobre una muestra de 31 pacientes se encontró que la concentración plasmática de proBNP se correlacionaba significativamente con el tamaño ductal durante los primeros días de vida y que era capaz de discriminar entre los neonatos con cierre espontáneo del DA y el resto. En este estudio el punto de corte mediante curva ROC de 10000pg/mL al segundo día de vida, obtuvo una sensibilidad del 89% y una especificidad del 100%.

En otro estudio publicado por Letshwiti et al (2014)<sup>41</sup> sobre una muestra de 69 RNPT, se vio que los pacientes con DAP presentaban valores mayores de NT-proBNP que los niños con el DA cerrado, extraído los días 7 y 14 de vida.

Por otro lado, en un trabajo realizado por Occhipinti et al (2014)<sup>43</sup> en una muestra de 41 neonatos, mediante curva ROC se encontró que una concentración de proBNP mayor de 9854 pg/mL extraída entre las 6 y 24 horas de vida excluía con un 100% de especificidad y 71,8% de sensibilidad el cierre espontáneo del DAP.

Así pues, parece que el proBNP es un parámetro bastante fiable para predecir, si se extrae durante los primeros días de vida, la presencia o ausencia de DAP.

### 1.3. Ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo y proBNP

En nuestra muestra de 44 pacientes, 24 de ellos (un 54,5%) presentó un DAP-HS diagnosticado por ecocardiografía Doppler. Todos ellos fueron subsidiarios de tratamiento médico con ibuprofeno o paracetamol (en los que estaba contraindicado el ibuprofeno), salvo un paciente que presentó un DAP bidireccional con hipertensión pulmonar, motivo por el cual no se instauró tratamiento médico y presentó un cierre espontáneo en la siguiente ecocardiografía.

En nuestra muestra, se vio que el grupo de pacientes con DAP-HS presentó valores significativamente más altos de proBNP (media  $34523,83 \pm 41245,81$  pg/mL), que el grupo de pacientes sin DAP-HS, bien fuera DAP no HS o DA cerrado (media de  $3761,75 \pm 2436,85$  pg/mL).

Mediante realización de curva ROC, se obtuvo un valor de corte óptimo para el DAP-HS de 9321.50 pg/mL, con una sensibilidad de 91,7% y una especificidad del 100%.

Este valor implica que en nuestra muestra, una concentración plasmática de proBNP por encima de 9321.50 pg/mL sería diagnóstica de DAP-HS, con necesidad de instaurar un tratamiento médico; además, presenta una gran sensibilidad, de forma que por debajo de este valor, pocos casos de DAP-HS quedarían sin identificar (8.3%).

En un estudio publicado por Farombi-Oghuvbu et al (2008)<sup>40</sup> se vio que los niveles de proBNP de neonatos con DAP-HS eran significativamente mayores que los de los RNPT que no tenían DAP-HS, obteniendo por curva ROC al tercer día de vida un

valor óptimo de corte de 11395 pg/mL con 100% de sensibilidad y 95% de especificidad.

En otro estudio de Buddhé et al (2012)<sup>42</sup> los hallazgos fueron similares, con un valor de corte en su muestra de 5900 pg/mL con un 96% de sensibilidad y 90% de especificidad.

En la misma línea fueron los resultados del estudio ya mencionado previamente de Occhipinti et al<sup>43</sup>, donde se encontraron valores significativamente inferiores de NT-proBNP en pacientes con DAP en vías de cierre que en aquellos con DAP aumentando de tamaño o pulsátil.

Por otro lado, en el trabajo publicado por Nuntnarumit et al (2011)<sup>31</sup>, sobre una muestra de 50 pacientes, se estudió la eficacia del tratamiento precoz con indometacina en base a los valores de proBNP extraídos al segundo día de vida, sobre los hallazgos de un trabajo realizado previamente por el mismo grupo de trabajo. En dicho trabajo inicial<sup>45</sup> se obtuvo un valor de corte de proBNP de 10180 pg/mL y en este segundo estudio se instauró tratamiento precoz a los pacientes con valores por encima de esta cifra, encontrando en la ecocardiografía al segundo día de vida que del grupo no tratado precozmente, solo 3 de 31 pacientes presentaron DAP-HS y del grupo tratado solo 2 de 19 pacientes no tenían DAP-HS y recibieron tratamiento innecesariamente, sin encontrar ningún paciente con DAP-HS al séptimo día de vida.

De esta forma, según los hallazgos de nuestro estudio y en la línea de lo encontrado en la bibliografía, se puede concluir que los valores elevados de proBNP son sugestivos de la afectación hemodinámica del DAP. En nuestra muestra, valores por encima de 9321,50 pg/mL, serían indicativos de tratamiento médico, pero esto debe ser un apoyo a los hallazgos ecocardiográficos, ya que en ocasiones el DAP es la vía de escape en pacientes con hipertensión pulmonar en los que el tratamiento podría empeorar la clínica. Por otro lado, valores por debajo de esta cifra, aunque son bastante sugestivos de que no exista afectación hemodinámica, no excluyen completamente la existencia de DAP-HS, ya que la sensibilidad no es del 100%.

#### 1.4. Cirugía del ductus arterioso persistente y proBNP

En nuestra muestra, 6 pacientes precisaron finalmente tratamiento quirúrgico del DAP, por fracaso del tratamiento médico.

Se vio que los pacientes sometidos a cierre quirúrgico presentaron en la primera extracción analítica valores significativamente mayores ( $28767,17 \pm 13825,81$ ) de proBNP que aquellos que no precisaron cierre quirúrgico ( $19242,21 \pm 36069,85$ ). Mediante curva ROC se obtuvo un valor de corte de 17971,50 pg/mL con una sensibilidad de 83,3% y una especificidad de 73,7%.

En un artículo publicado por Mine et al (2013)<sup>32</sup> encontraron que valores de BNP por encima de 2000 pg/mL (los valores de proBNP aumentan entre 2-10 veces más que los de BNP ante disfunción ventricular) predecían con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 87% la necesidad de intervención quirúrgica del DAP.

Así pues, en nuestra muestra, valores por encima 17971,50 pg/mL son indicativos de posible cierre quirúrgico, sin embargo, la utilidad clínica de este marcador para predecir la necesidad de cirugía es limitada, ya que pacientes con valores superiores presentan posteriormente cierre con tratamiento médico (en nuestra muestra 15 pacientes presentaron valores superiores a esta cifra y solo 5 de ellos precisaron cierre quirúrgico) y la sensibilidad tampoco es del 100%, de forma que neonatos que excluiríamos de este grupo podrían precisar cierre quirúrgico a posteriori (en nuestra muestra un paciente con valor inicial de 12793 pg/mL acabó necesitando cirugía). Además, hablamos de una variable con sólo 6 casos de cirugía, por lo que no podemos sacar conclusiones a partir de una muestra tan escasa.

#### 1.5. Variación del proBNP tras tratamiento

Se compararon en nuestra muestra los valores de proBNP pre y post-tratamiento en los pacientes que tenían extraídas ambas muestras.

Los pacientes que presentaron cierre del DAP (n=12) presentaron valores significativamente mayores en el porcentaje de variación del ProBNP ( $66,42 \pm 25,06\%$ ) que aquellos en los que no se cerró (n=3; media  $6,71 \pm 37,86\%$ ).

Así mismo, se estudiaron los niveles pre y post-tratamiento apareados tanto en los pacientes en que se cerró como en los que no se cerró, comprobándose que en

aquellos que se cerró sufrían caídas significativas de los valores, mientras que no las sufrían aquellos en los que el DAP no se cerró.

En diferentes trabajos encontrados en la bibliografía, también se ha estudiado la relación entre el porcentaje de caída del proBNP y el cierre del DAP.

En el artículo de Occhipinti et al<sup>43</sup>, se vio que el porcentaje medio de caída del NT-proBNP en los pacientes con DA cerrado fue mayor (81,6%) que en aquellos en los que el DAP no se cerró (59,3%).

Igualmente, en el trabajo de Buddhé et al<sup>42</sup>, se comprobó que la caída de los niveles de proBNP era significativa en los pacientes en que el DAP se cerraba o dejaba de ser hemodinámicamente significativo.

En un estudio de Hammerman et al (2009)<sup>33</sup>, también se vio que los niveles de NT-proBNP en pacientes no respondedores al tratamiento permanecieron significativamente más altos que aquellos que si que respondieron.

Así pues, podemos observar que el porcentaje de caída de los niveles de proBNP se correlaciona bien con el cierre del DAP, prediciéndolo con fiabilidad si esta caída es importante.

#### 1.6. Complicaciones neonatales y proBNP

En nuestro estudio también se estudió la relación entre el DAP y los valores de proBNP con el desarrollo posterior de DBP, ECN y sepsis tardía.

Se encontró que los pacientes que desarrollaron DBP posteriormente presentaron valores significativamente mayores ( $27500,50 \pm 40565,77$ ) que aquellos que no la desarrollaron ( $8484,27 \pm 10001,50$ ), obteniendo un valor de corte óptimo de 10780,50 con una sensibilidad del 64,3% y una especificidad del 80%. Muy probablemente, este resultado está ligado a la correlación entre DAP y DBP y no tanto al marcador analítico de forma independiente.

Asimismo, también se vio que los pacientes que se diagnosticaron mediante hemocultivo de sepsis tardía presentaron valores significativamente mayores de proBNP ( $37262,71 \pm 49602,19$ ) que aquellos que no sufrieron sepsis ( $10146,65 \pm 9877,62$ ), con un valor de corte óptimo de 12313,50, una sensibilidad del 70,6% y una especificidad del 69,2%. De igual manera, los sujetos que desarrollan DAP precisan soporte ventilatorio un tiempo más prolongado y frecuentemente presentan peor tolerancia digestiva con prolongación de la

nutrición parenteral, lo que aumenta el riesgo de sepsis; por lo tanto probablemente esta relación tampoco es directa con el marcador analítico.

Los pacientes que desarrollaron ECN, también presentaron valores mayores de proBNP los pacientes que desarrollaron ECN ( $32190,36 \pm 42788,85$ ) frente a los que no la desarrollaron ( $16974,53 \pm 30669,47$ ), pero las diferencias no fueron significativas. En este caso, al igual que en el caso de la DBP y la sepsis, probablemente otros factores influyen como factores de confusión en la relación entre el marcador analítico y el desarrollo de ECN.

De esta forma, la utilidad clínica del proBNP para predecir el desarrollo de DBP, sepsis tardía o ECN es limitada y sería necesario realizar estudios multivariantes más exhaustivos para poder confirmar esta relación.

## **2. Limitaciones del estudio**

La principal limitación del estudio es la pequeña muestra de pacientes empleada. En la recopilación inicial de pacientes ingresados en los últimos 14 meses se encontraron 92 pacientes, pero más de la mitad de ellos carecía de datos fundamentales para su inclusión en el estudio (ya fuera valor de proBNP o estudio ecocardiográfico), por lo que la muestra final fue de 44 pacientes.

El limitado número de sujetos incluidos, hace que determinadas comparaciones llevadas a cabo en el estudio, hayan contado con muy pocos pacientes en algunos de los subgrupos, haciendo difícil la comparación de éstos.

Otra limitación a tener en cuenta es que muchos de los sujetos carecían de datos de algunas de las variables. Principalmente se ha visto escasez de datos en las extracciones seriadas de proBNP, lo que ha limitado el estudio de las variaciones en sus valores o la influencia de la cirugía en éstos.



### **3. Perspectivas de futuro**

Los resultados obtenidos en el estudio permiten confirmar que el proBNP se relaciona bien con la sobrecarga hemodinámica producida por el DAP en el RNPT. Sus valores elevados apoyan a los hallazgos ecocardiográficos en la necesidad de tratamiento médico y su disminución informa adecuadamente de la buena respuesta a éste.

Aunque lo razonable es emplear siempre la ecocardiografía para el diagnóstico del DAP, a la vista de los resultados, la medición de la concentración sérica de proBNP podría ser una buena alternativa en aquellas unidades neonatales que no pueden contar con la ecografía cardiaca durante las 24 horas del día, como herramienta para hacer el seguimiento del DAP, aunque sería necesario realizar estudios con mayor tamaño muestral para obtener puntos de corte más fiables en los valores de proBNP.

## **CONCLUSIONES**

- ✓ El ductus arterioso persistente es una patología muy prevalente entre los recién nacidos de menos de 32 semanas de edad gestacional y/o 1500 gramos de peso al nacimiento, presentándose en el 60-70% de éstos, y más aun entre aquellos de menos de 28 semanas y /o 1000 gramos.
- ✓ La mayoría de los ductus arteriosos persistentes suponen afectación hemodinámica y precisan tratamiento médico.
- ✓ Aproximadamente el 20% de los ductus arteriosos persistentes precisan cierre quirúrgico por fracaso del tratamiento médico.
- ✓ Los pacientes con ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo precisan mayor soporte respiratorio, durante más tiempo y desarrollan con más frecuencia sepsis tardía y displasia broncopulmonar, con mayor tasa de gravedad de la displasia.
- ✓ Las concentraciones séricas de proBNP se relacionan bien con la presencia o ausencia de ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo; y sus variaciones con la respuesta al tratamiento.
- ✓ En nuestra muestra, un valor de proBNP por encima de 9321,50 pg/mL es diagnóstico de ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo e indica la necesidad de tratamiento médico.
- ✓ La caída importante en los valores de proBNP, es indicativa de buena respuesta al tratamiento médico y cierre del ductus arterioso.
- ✓ Valores elevados de proBNP se relacionan con la necesidad de cierre quirúrgico del ductus arterioso, pero no tienen utilidad clínica para predecir la cirugía.
- ✓ Valores de proBNP por encima de 10780,50 pg/mL se correlacionan en nuestra muestra con el desarrollo de displasia broncopulmonar y por encima de 12313,50 pg/mL con el desarrollo de sepsis tardía, pero probablemente se asocian otros factores a esta relación.

## **TABLA DE ABREVIATURAS EMPLEADAS**

<b>Abreviatura</b>	<b>Significado</b>
DA	Ductus arterioso
DAP	Ductus arterioso persistente
DAP-HS	Ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo
RNT	Recién nacido a término
RNPT	Recién nacido pretérmino
CIR	Crecimiento intrauterino restringido
SEG	Semanas de edad gestacional
PRN	Peso de recién nacido
SEC	Semanas de edad corregida
BNP	"Brain natriuretic peptide"
HIV	Hemorragia intraventricular
ECN	Enterocolitis necrotizante
DBP	Displasia broncopulmonar
IR	Insuficiencia renal
ROP	Retinopatía de la prematuridad
UCIN	Unidad de cuidados intensivos neonatales
VM	Ventilación mecánica
VAFO	Ventilación de alta frecuencia oscilatoria
EEG	Electroencefalograma
PEAT	Potenciales evocados auditivos tronculares
RR	Riesgo relativo

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile LA, Stoll BJ, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2001; 107:E1.
2. Koch J, Hensley G, Roy L, Brown S, Ramaciotti C, Rosenfeld CR. Prevalence of spontaneous closure of the ductus arteriosus in neonates at a birth weight of 1000 grams or less. *Pediatrics* 2006; 117:1113-21.
3. Clyman RI. Mechanisms regulating the ductus arteriosus. *Biol Neonate* 2006; 89: 330-5.
4. Clyman RI, Mauray F, Roman C, Rudolph AM, Heymann MA. Circulating prostaglandin E2 concentrations and patent ductus arteriosus in fetal and neonatal lambs. *J Pediatr* 1980; 97:455-61.
5. Clyman RI, Waleh N, Black SM, Riemer RK, Mauray F, Chen YQ. Regulation of ductus arteriosus patency by nitric oxide in fetal lambs: the role of gestation, oxygen tension, and vasa vasorum. *Pediatr Res* 1998; 43:633-44.
6. Wright LL, Verter J, Younes N, Stevenson D, Fanaroff AA, Shankaran S, et al. Antenatal corticosteroid administration and neonatal outcome in very low birth weight infants: the NICHD Neonatal Research Network. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:269-74.
7. Yanowitz TD, Yao AC, Pettigrew KD, Werner JC, Oh W, Stonestreet BS. Postnatal hemodynamic changes in very-low-birthweight infants. *J Appl Physiol* (1985) 1999; 87:370-80.
8. Alpan G, Scheerer R, Bland R, Clyman R. Patent ductus arteriosus increases lung fluid filtration in preterm lambs. *Pediatr Res* 1991; 30:616-21.
9. Kluckow M, Evans N. Ductal shunting, high pulmonary blood flow, and pulmonary hemorrhage. *J Pediatr* 2000; 137:68-72.
10. Skelton R, Evans N, Smythe J. A blinded comparison of clinical and echocardiographic evaluation of the preterm infant for patent ductus arteriosus. *J Paediatr Child Health* 1994; 30:406-11.
11. Hagan R, Minutillo C, French N, Reese A, Landau L, LeSouef P. Neonatal chronic lung disease, oxygen dependency, and a family history of asthma. *Pediatr Pulmonol* 1995; 20:277-83.
12. Marshall DD, Kotelchuck M, Young TE, Bose CL, Kruyer L, O'Shea TM. Risk factors for chronic lung disease in the surfactant era: a North Carolina populationbased study of very low birth weight infants. North Carolina Neonatologists Association. *Pediatrics* 1999; 104:1345-50.
13. Clyman R, Cassady G, Kirklin JK, Collins M, Philips JB 3rd. The role of patent ductus arteriosus ligation in bronchopulmonary dysplasia: reexamining a randomized controlled trial. *J Pediatr* 2009; 154:873-6.
14. Shimada S, Kasai T, Konishi M, Fujiwara T. Effects of patent ductus arteriosus on left ventricular output and organ blood flows in preterm infants with respiratory distress syndrome treated with surfactant. *J Pediatr* 1994; 125:270-7.
15. Martin CG, Snider AR, Katz SM, Peabody JL, Brady JP. Abnormal cerebral blood flow patterns in preterm infants with a large patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1982; 101:587-93.
16. Lemmers PM, Toet MC, van Bel F. Impact of patent ductus arteriosus and subsequent therapy with indomethacin on cerebral oxygenation in preterm infants. *Pediatrics* 2008; 121:142-7.

17. Seppänen M, Kääpä P, Kero P. Acute effects of synthetic surfactant replacement on pulmonary blood flow in neonatal respiratory distress syndrome. *Am J Perinatol* 1994; 11:382-5.
18. Kääpä P, Seppänen M, Kero P, Saraste M. Pulmonary hemodynamics after synthetic surfactant replacement in neonatal respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1993; 123:115-9.
19. Hammerman C, Strates E, Valaitis S. The silent ductus: its precursors and its aftermath. *Pediatr Cardiol* 1986; 7:121-7.
20. Hamrick SE, Hansmann G. Patent ductus arteriosus of the preterm infant. *Pediatrics* 2010; 125:1020-30.
21. Huhta JC, Cohen M, Gutgesell HP. Patency of the ductus arteriosus in normal neonates: twodimensional echocardiography versus Doppler assessment. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4:561-4.
22. Harling S, HansenPupp I, Baigi A, Pesonen E. Echocardiographic prediction of patent ductus arteriosus in need of therapeutic intervention. *Acta Paediatr* 2011; 100:231-5.
23. Golombek SG, Sola A, Baquero H, Borbonet D, Cabañas F, Fajardo C, et al. Primer consenso clínico de SIBEN: enfoque diagnóstico y terapéutico del ductus arterioso permeable en recién nacidos pretérmino. *An Pediatr (Barc)* 2008; 69: 454-81.
24. Knight DB. The treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. A review and overview of randomized trials. *Semin Neonatol* 2001; 6: 63-73.
25. Pezzati M, Vangi V, Biagiotti R, Bertini G, Cianciulli D, Rubaltelli FF. Effects of indomethacin and ibuprofen on mesenteric and renal blood flow in preterm infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1999; 135: 733-8.
26. Thomas RL, Parker GC, Van Overmeire B, Aranda JV. A meta-analysis of ibuprofen versus indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *Eur J Pediatr* 2005; 164: 135-40.
27. Gimeno Navarro A, Modesto Alapont V, Morcillo Sopena F, Fernández Gilino C, Izquierdo Macián I, Gutiérrez Laso A. Ibuprofen versus indomethacin in the preterm persistent patent ductus arteriosus therapy: review and meta-analysis. *An Pediatr (Barc)* 2007; 67: 309-18.
28. Sinha R, Negi V, Dala SS. An interesting observation of PDA closure with oral paracetamol in preterm neonates. *J Clin Neonatol*. 2013 JanMar; 2(1): 30-2.
29. Mandhan PL, Samarakkody U, Brown S, Kukkady A, Maoate K, Blakelock R, et al. Comparison of suture ligation and clip application for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm neonates. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 132: 672-4.
30. Villa E, Vanden Eynden F, Le Bret E, Folliguet T, Laborde F. Paediatric video-assisted thoracoscopic clipping of patent ductus arteriosus: experience in more than 700 cases. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 25: 387-93.
31. Nuntnarumit P, Chongkongkiat P, Khositseth A. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide: a guide for early targeted indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in preterm Infants. *Acta Paediatr*. 2011 Sep;100(9):1217-21.
32. Mine K, Ohashi A, Tsuji S, Nakashima J, Hirabayashi M, Kaneko K. B-type natriuretic peptide for assessment of haemodynamically significant patent ductus arteriosus in premature infants. *Acta Paediatr*. 2013 Aug;102(8):e347-52.
33. Hammerman C, Shchors I, Schimmel MS, Bromiker R, Kaplan M, Nir A. N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide in premature patent ductus arteriosus: a physiologic biomarker, but is it a clinical tool? *Pediatr Cardiol*. 2010 Jan;31(1):62-5.

34. Chen S, Tacy T, Clyman R. How useful are B-type natriuretic peptide measurements for monitoring changes in patent ductus arteriosus shunt magnitude? *J Perinatol*. 2010 Dec;30(12):780-5.
35. Ichiki T, Lee CYW, Burnett JC. Biology of the Natriuretic Peptides. En: Januzzi JL. *Cardiac Biomarkers in Clinical Practice*. 1ª Ed. USA: Jones & Bartlett Learning; 2011. p357-75.
36. De S, Tang WHW. Natriuretic peptides and structural heart disease: cardiac correlates of natriuretic peptide elevation. En: Januzzi JL. *Cardiac Biomarkers in Clinical Practice*. 1ª Ed. USA: Jones & Bartlett Learning; 2011. p403-23.
37. Tejera Ramirez C, Bas Suárez MP, Suárez Cabrera P, Antúnez Jiménez M, Falcón González H. Ductus arterioso persistente en el prematuro. Unidades de Neonatología y Cardiología Pediátrica, Hospital Universitario Materno-Infantil de Canarias, Las Palmas de Gran Canaria. [Consultado el 8 de junio de 2014]. Disponible en [http://www.secardioped.org/Descargas/PyB/LP\\_cap13.pdf](http://www.secardioped.org/Descargas/PyB/LP_cap13.pdf)
38. Philips JB. Pathophysiology, clinical manifestations, and diagnosis of patent ductus arteriosus in premature infants. In: UpToDate, Kim MS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2014.
39. Philips JB. Management of patent ductus arteriosus in premature infants. In: UpToDate, Kim MS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2014.
40. Farombi-Oghuvbu I, Matthews T, Mayne PD, Guerin H, Corcoran JD. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: a measure of significant patent ductus arteriosus. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2008;93:F257-60.
41. Letshwiti JB, Sirc J, O'Kelly R, Miletin J. Serial N-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement as a predictor of significant patent ductus arteriosus in preterm infants beyond the first week of life. *Eur J Pediatr*. 2014 Jun 5. [Epub ahead of print]
42. Buddhe S, Dhuper S, Kim R, Weichbrod L, Mahdi E, Shah N, Kona S, Sokal M. NT-proBNP levels improve the ability of predicting a hemodynamically significant patent ductus arteriosus in very low-birth-weight infants. *J Clin Neonatol*. 2012; 1(2):82-6.
43. Occhipinti F, De Carolis MP, De Rosa G, Bersani I, Lacerenza S, Cota F, Rubortone SA, Romagnoli C. Correlation analysis between echocardiographic flow pattern and N-terminal-pro-brain natriuretic peptide for early targeted treatment of patent ductus arteriosus. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014 Feb 3. [Epub ahead of print]
44. Martinovici D, Vanden Eijnden S, Unger P, Najem B, Gulbis B, Maréchal Y. Early NT-proBNP is able to predict spontaneous closure of patent ductus arteriosus in preterm neonates, but no the need of its treatment. *Pediatr Cardiol*. 2011; 32:953-7.
45. Nuntnarumit P, Khositseth A, Thanomsingh P. N-terminal probrain natriuretic peptide and patent ductus arteriosus in preterm infants. *J Perinatol* 2009; 29: 137-42.